

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-505600

(43) 公表日 平成10年(1998) 6月2日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
C 0 7 D 215/44		C 0 7 D 215/44	
A 6 1 K 31/47	ABX	A 6 1 K 31/47	ABX
	ADU		ADU
31/505	AED	31/505	AED
C 0 7 D 239/74		C 0 7 D 239/74	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 233 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平8-509740	(71) 出願人	ザ、ウェルカム、ファンデーション、リミテッド
(86) (22) 出願日	平成7年(1995) 9月18日		イギリス国ミドルセックス、グリーンフォード、パークレイ、アベニュー (番地なし)
(85) 翻訳文提出日	平成9年(1997) 3月19日		グラクソ、ウェルカム、ハウス内
(86) 国際出願番号	P C T / G B 9 5 / 0 2 2 0 2	(72) 発明者	ハドソン、アラン トーマス
(87) 国際公開番号	W O 9 6 / 0 9 2 9 4		イギリス国ケント、ベクナム、ラングレ一、コート (番地なし)
(87) 国際公開日	平成8年(1996) 3月28日	(72) 発明者	ピール、サディー
(31) 優先権主張番号	9 4 1 8 8 5 2 . 1		イギリス国ケント、ベクナム、ラングレ一、コート (番地なし)
(32) 優先日	1994年9月19日	(74) 代理人	弁理士 佐藤 一雄 (外2名)
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)		
(31) 優先権主張番号	9 5 0 7 7 8 8 . 9		
(32) 優先日	1995年4月13日		
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換複素環式化合物および薬剤におけるそれらの使用

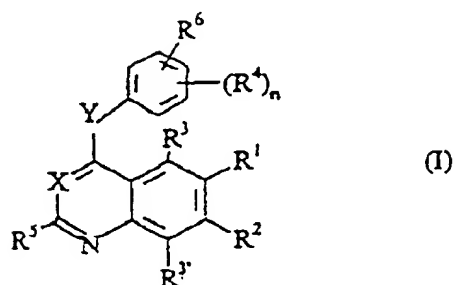
(57) 【要約】

本発明は、タンパク質チロシンキナーゼインヒビター、特に置換キノリンおよびキナゾリンである置換複素芳香族化合物に関する。それらの製造方法、このような化合物を含む医薬組成物および、医療における、例えば、乾癬、線維形成、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、自己免疫疾患、アレルギー、ぜん息、移植拒絶反応、炎症、血栓症、神経系疾患、および癌の治療におけるそれらの使用も開示される。

Newed
as WO 96/9294

【特許請求の範囲】

1. 下記式 (I) の化合物およびその薬学上許容される塩：



(式中、

XはNまたはCHであり、

Yは基W (CH₂)、(CH₂) W、またはW (ここでWはO、S (O)_mであり、ここでmは0、1または2である)、またはNR^{*} (R^{*}は水素またはC₁₋₈アルキル基である) であり、

R¹、R²、R³およびR^{3'}は同一であるか、または異なってもよく、各々はアミノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、カルボキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルバモイル、ウレイド、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、C₃₋₈シクロアルコキシル、C₄₋₈アルキルシクロアルコキシ、C₁₋₈アルコシカルボニル、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル、N、N-ジ- [C₁₋₄アルキル] カルバモイル、ヒドロシアミノ、C₁₋₄アルコシアミノ、C₂₋₄アルカノイルオシアミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、ジ [C₁₋₄アルキル] アミノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジン-1-イル、4-C₁₋₄アルキルピペラジン-1-イル、C₁₋₈アルキルチオ、アリールチオ、C₁₋₄アルキルスルフィニル、C₁₋₄アルキルスルホニル、アリールスルホニ

ル、ハロゲノ-C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルカノイルオキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキル、カルボキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコシカルボニル-C₁₋₄アルキル、カルバモイル-C₁₋₄アルキル、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル-C₁₋₄アルキル、N、N-ジ- [C₁₋₄アルキル] カルバモイル-C₁₋₄アルキル、アミノ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄

アルキルアミノ-C₁₋₄アルキル、ジ [C₁₋₄アルキル] アミノ-C₁₋₄アルキル、
 ピペリジノ-C₁₋₄アルキル、モルホリノ-C₁₋₄アルキル、ピペラジン-1-
 イル-C₁₋₄アルキル、4-C₁₋₄アルキルピペラジン-1-イル-C₁₋₄アルキ
 ル、ヒドロキシ-C₂₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₂₋₄ア
 ルコキシ-C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ-C₂₋₄アルキルアミノ-C₁₋₄アルキル
 、C₁₋₄アルコキシ-C₂₋₄アルキルアミノ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルチオ
 -C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ-C₂₋₄アルキルチオ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アル
 コキシ-C₂₋₄アルキルチオ-C₁₋₄アルキル、フェノキシ-C₁₋₄アルキル、ア
 ニリノ-C₁₋₄アルキル、フェニルチオ-C₁₋₄アルキル、シアノ-C₁₋₄アルキ
 ル、ハロゲノ-C₂₋₄アルコキシ、ヒドロキシ-C₂₋₄アルコキシ、C₂₋₄アルカ
 ノイルオキシ-C₂₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルコキシ-C₂₋₄アルコキシ、カルボ
 キシ-C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルコキシカルボニル-C₁₋₄アルコキシ、カル
 バモイル-C₁₋₄アルコキシ、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル-C₁₋₄アルコキ
 シ、N, N-ジ- [C₁₋₄アルキル] カルバモイル-C₁₋₄アルコキシ、アミノ-
 C₂₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルアミノ-C₂₋₄アルコキシ、ジ- [C₁₋₄アルキ
 ル] アミノ-C₂₋₄アルコキシ、C₂₋₄アルカノイルオキシ、ヒドロキシ-C₂₋₄
 アルカノイルオキシ、C₁₋₄アルコキシ-C₂₋₄アルカノイルオキシ、フェニル-
 C₁₋₄アルコキシ、フェノキシ-C₂₋₄アルコキシ、アニリノ-C₂₋₄アルコキシ
 、フェニルチオ-C₂₋₄アルコキシ、ピペリジノ-C₂₋₄アルコキシ、モルホリノ
 -C₂₋₄アルコキシ、ピペラジン-1-イル-C₂₋₄アルコキシ、

4-C₁₋₄アルキルピペラジン-1-イル-C₂₋₄アルコキシ、ハロゲノ-C₂₋₄
 アルキルアミノ、ヒドロキシ-C₂₋₄アルキルアミノ、C₂₋₄アルカノイルオキシ
 -C₂₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルコキシ-C₂₋₄アルキルアミノ、カルボキシ
 -C₁₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルコキシカルボニル-C₁₋₄アルキルアミノ、
 カルバモイル-C₁₋₄アルキルアミノ、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル-C₁₋₄
 アルキルアミノ、N, N-ジ- [C₁₋₄アルキル] カルバモイル-C₁₋₄アルキル
 アミノ、アミノ-C₂₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルキルアミノ-C₂₋₄アルキル
 アミノ、ジ- [C₁₋₄アルキルアミノ-C₂₋₄アルキルアミノ、フェニル-C₁₋₄

アルキルアミノ、フェノキシ-C₂₋₄アルキルアミノ、アニリノ-C₂₋₄アルキルアミノ、フェニルチオ-C₂₋₄アルキルアミノ、C₂₋₄アルカノイルアミノ、C₁₋₄アルコキシカルボニルアミノ、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ、ベンズアミド、ベンゼンスルホンアミド、3-フェニルウレイド、2-オキソピロリジン-1-イル、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル、ハロゲン-C₂₋₄アルカノイルアミノ、ヒドロキシ-C₂₋₄アルカノイルアミノ、C₁₋₄アルコキシ-C₂₋₄アルカノイルアミノ、カルボキシ-C₂₋₄アルカノイルアミノ、C₁₋₄アルコキシカルボニル-C₂₋₄アルカノイルアミノ、カルバモイル-C₂₋₄アルカノイルアミノ、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル-C₂₋₄アルカノイルアミノ、N, N-ジ-[C₁₋₄アルキル]カルバモイル-C₂₋₄アルカノイルアミノ、アミノ-C₂₋₄アルカノイルアミノ、C₁₋₄アルキルアミノ-C₂₋₄アルカノイルアミノおよびジ-[C₁₋₄アルキル]アミノ-C₂₋₄アルカノイルアミノから成る群より選択され、そして前記ベンズアミドまたはベンゼンスルホンアミド置換基またはR¹置換基上の任意のアニリノ、フェノキシまたはフェニル基は必要に応じて1または2つのハロゲン、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルコキシ置換基を有することができるか、または

R¹およびR²、R¹およびR³、またはR²およびR³ は一緒になって置換され

ていてもよいメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ基を形成し、

各R⁴は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルアミノ、ジ-[C₁₋₄アルキル]アミノ、C₁₋₄アルキルチオ、C₁₋₄アルキルスルフィニル、C₁₋₄アルキルスルホニル、C₁₋₄アルキルカルボニル、C₁₋₄アルキルカルバモイル、ジ-[C₁₋₄アルキル]カルバモイル、カルバモイル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、シアノ、ニトロおよびトリフルオロメチルから成る群より独立して選択され、そしてnは1、2または3であり、

R⁵は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルコキシから成る群より選択され、

R⁶は基ZR⁷であり、ここでZはR⁷と(CH₂)_p基を介して結合し、ここでpは0、1または2であり、そしてZは基V(CH₂)、V(CF₂)、(CH₂

) V、 $(CF_2)_V$ またはVを表し、ここでVは0、1または2個の炭素原子を含有するヒドロカルビル基、カルボニル、 $CH(OH)$ 、スルホンアミド、アミド、O、 $S(O)_m$ または NR^b であり、ここで R^b は水素であるか、または R^b は C_{1-4} アルキルであり、そして

R^7 は置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルであるか、または置換されていてもよい5、6、7、8、9または10員の炭素環式または複素環式部分であるか、または

R^6 は基 ZR^7 であり、ここでZは NR^b であり、そして NR^b および R^7 は一緒になって置換されていてもよい5、6、7、8、9または10員の複素環式部分を形成する)。

2. R^1 、 R^2 および R^3 の各々がアミノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ C_{1-8} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノから選択されるか、または R^1 および R^2 または R^1 または R^3 が一緒になって置換されていてもよい置換メチレンジオキシまたはエチレンジオキシ基を形成し、

$R^{3'}$ が水素であり、 R^4 が水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ジ- $[C_{1-4}$ アルキル]アミノニトロまたはトリフルオロメチルであり、 R^5 が水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシであり、Zが酸素、Sまたは NR^b であり、ここで R^b が水素、または C_{1-4} アルキルであり、そして R^7 が置換されていてもよい5、6、7、8、9または10員の炭素環式または複素環式部分である、請求項1に記載の化合物。

3. R^1 、 R^2 および R^3 の各々がヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは一緒になってメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ部分を形成する、請求項2に記載の化合物。

4. R^6 がYに関してパラ位にある、請求項1、2または3に記載の化合物。

5. $(R^4)_n$ がYに関してメタ位の1または2以上の置換基を表す、請求項1、2、3または4に記載の化合物。

6. フェニル、ベンジル、ナフチルまたは5、6、7、8、9または10員

の炭素環式または複素環式部分上に存在してもよい置換基が、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルカルボニル、カルボキシレートおよび C_{1-4} アルコキシカルボキシルから成る群より選択される、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

7. XがNである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

8. Yが NR^b 、 $NR^b(CH_2)$ 、または $(CH_2)NR^b$ である、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

9. Yが NR^b である、請求項8に記載の化合物。

10. Zが CH_2 、 NR^b 、 $NR^b(CH_2)$ 、 $(CH_2)NR^b$ 、O、 $O(CH_2)$ 、 $O(CF_2)$ 、 $(CH_2)O$ 、 $(CF_2)O$ 、 $S(CH_2)$ 、またはカルボニルである、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

11. Zが NR^b またはOである、請求項10に記載の化合物。

12. 5, 6, 7, 8, 9または10員の複素環式部分がフラン、ジオキソラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピロリジン、ピラン、ピリジン、ピリミジン、モルホリン、オキサゾリン、ベンゾフラン、インドール、イソインドール、キナゾリン、キノリンおよびイソキノリンから成る群より選択される、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物。

13. 5, 6, 7, 8, 9または10員の炭素環式部分がフェニル、インデン、ナフタレン、テトラリン、デカリン、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルから成る群より選択される、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物。

14. R^6 がチオフェンメトキシである請求項12に記載の、または R^6 がフェノキシ、ベンジルオキシまたはシクロヘキシルメトキシである請求項13に記載の化合物。

15. 各 R^4 が水素である、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物。

16. R^5 が水素である、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物。

17. 4-(4-フェノキシアニリノ)キノリン;
 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キノリン;
 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6,7-ジメトキシキノリン;
 5-クロロ-2-[4-(6,7-ジメトキシ-4-キノリルアミノ)-2-メチルフェニル]イソインドール-1,3-ジオン;
 4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)キナゾリン;
 6,7-ジメトキシ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン;
 4-(3-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン;
 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン;
 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン;

 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6,7-ジメチルキナゾリン;
 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-5-メトキシキナゾリン;
 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン;
 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-7-メトキシキナゾリン;
 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-7-クロロキナゾリン;
 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6-ブロモキナゾリン;
 6-ニトロ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン;
 4-(4-アニリノアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン;
 4-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン;

 4-[4-(2-チエニルメトキシ)アニリノ]キナゾリン;および
 それらの薬学上許容される塩;

から成る群より選択される請求項1に記載の化合物。

18. 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン;および
 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン;および
 それらの薬学上許容される塩から成る群より選択される請求項17に記載の化合物。

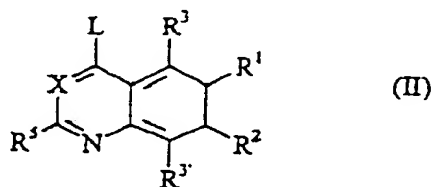
19. 有効量の式(I)の化合物、またはその薬学上許容される塩をヒトま

たは動物の患者に投与することを含んでなる、異常なチロシンキナーゼ活性により媒介される疾患に罹ったヒトまたは動物の体の治療方法。

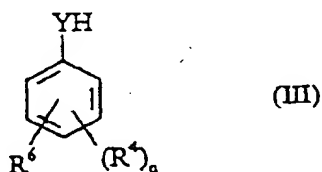
20. 1または2以上の式(I)の化合物、または1または2以上のその薬学上許容される塩と、1または2以上の薬学上許容される担体とを含んでなる医薬処方物。

21. 70～700mgの量の式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩を含有する単位投与形態。

22. 式(II)：



の化合物を、式(III)：



の化合物と反応させる工程を含んでなる、式(I)の化合物、またはその薬学上許容される塩を製造する方法(式中、Lは離脱基であり、そしてX、YおよびR¹～R⁶は上記において定義した通りである)。

23. 式(I)の化合物を式(I)の他の化合物に変換する工程を含む、請求項22に記載の方法。

24. 変換工程が、アルキルまたはアリールメルカプト基のスルフィニルまたはスルホニル化合物への酸化；ニトロ基のアミンへの還元；またはアミノまたはヒドロキシ基のアシル化である、請求項23に記載の方法。

25. 治療における式(I)の化合物、またはその薬学上許容される塩の使用。

26. 悪性腫瘍の治療用薬剤の製造における式(I)の化合物の使用。 2

7. アテローム性動脈硬化症、再狭窄または血栓症の治療用薬剤の製造における式(I)、または薬学上許容される塩の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

置換複素環式化合物および薬剤におけるそれらの使用

本発明は一連の置換複素環式化合物、それらの製造方法、それらを含む医薬組成物および薬剤におけるそれらの使用に関する。特に、本発明はタンパク質チロシンキナーゼ阻害を示すキノリンおよびキナゾリン誘導体に関する。

タンパク質チロシンキナーゼは、細胞の成長および分化の調節に関係する種々のタンパク質における特定のチロシル残基のリン酸化を触媒する (A.F.Wilks、Progress in Growth Factor Research、1990(2)、97-111)。タンパク質チロシンキナーゼは成長因子レセプター (例えば、EGF-R、PDGF-R、FGF-R および c-erbB-2) または非レセプター (例えば、c-src、bcr-abl) キナーゼとして広く分類することができる。例えば、過度の発現または突然変異によるこれらのキナーゼの多数の不適當なまたは制御されない活性化、すなわち、異常なタンパク質チロシンキナーゼ活性、は制御されない細胞の成長を生ずることが示された。

タンパク質チロシンキナーゼ、例えば、c-erbB-2、c-src、p56lck、EGF-R、PDGF-R、および zap70 の異常な活性はヒトの悪性に関係づけられた。例えば、異常な EGF-R 活性は頭および首の癌に関係し、そして異常な c-erbB-2 活性は乳癌、卵巣癌、非小細胞肺癌、膵臓癌、胃癌および結腸癌に関係していた。したがって、タンパク質チロシンキナーゼのインヒビターは、上記のような腫瘍の治療を提供する。

異常なタンパク質チロシンキナーゼ活性は、また、種々の他の障害と関係している：乾癬 (Dvir、et al.、J.Cell.Biol.;1991、113、857-865)、線維形成、アテローム性動脈硬化症、再狭窄 (Buchdunger、et al.、Proc.Natl.Acad.Sci.USA;199

1、92、2258-2262)、自己免疫疾患、アレルギー、ぜん息、移植拒絶反応 (Klausner および Samelson、Cell;1991、64、875-878)、炎症 (Berkois、Blood;1992、79(9)、2446-2454)、血栓症 (Salari、et al.、FEBS;1990、263(1)、104-108) および神経系疾患 (Ohmichi、et al.、Biochemistry、1992、31、4034-4039)。これらの疾患に係する特定のタンパク質チロシンキナーゼ、再狭窄における PDGF-R および乾癬

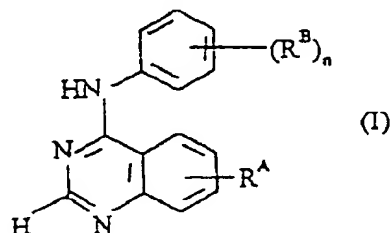
におけるEGF-R、のインヒビターによってこのような障害は治療できるであろう。P56lckおよびzap70は、T細胞が活動過剰である疾患の症状、例えば、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー、ぜん息および移植拒絶反応において適用される。

公開欧州特許第0520722号、同第0566226号、同第0602851号、同第0635498号および同第0635507号明細書には、癌の治療において使用するためのキナゾリン誘導体およびそれらの製造が開示されている。前述の引用文献には、細胞の複製を開始する生化学的シグナルの伝達において重要であるレセプターチロシンキナーゼが、一般に、普通のヒトの癌、例えば、乳癌において頻繁に存在することが記載されている (Sainsbury, et al., Brit. J. Cancer 1988, 58, 458)。これらの引用文献には、チロシンキナーゼ活性が正常細胞においてほとんど検出されないが、悪性細胞において頻繁に検出されることが述べられており (Hunter, Cell, 1987, 50, 823)、レセプターチロシンキナーゼのインヒビターは悪性癌細胞の増殖のインヒビターとしての価値があるであろうことが示唆されている (Yaish, et al., Science, 1988, 242, 933)。したがって、前述の引用文献は、腫瘍発生表現型のコントロールに関係するレセプターチロシンキナーゼを阻害するキナゾリン誘導体を提供するという共通の目的を有する。

タンパク質チロシンキナーゼの広いスペクトルの阻害は腫瘍の最適な治療を提供せず、ある場合において、タンパク質チロシンキナーゼが細胞増殖の正常の調節において必須の役割を提供するので、被検者に対して悪影響を及ぼすことさえ

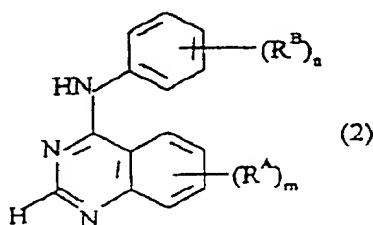
ある。

欧州特許出願第052722A号明細書には、抗腫瘍活性を有し、下記式(I)を有する1種のキナゾリン誘導体が開示されている：



式中、例えば、 R^A は水素、トリフルオロメチルまたはニトロであり、 n は1であり、そして R^B はハロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、N-(1-4 C) アルキルアミノ、N, N-ジ-((1-4 C) アルキル) アミノ、(1-4 C) アルキルチオ、(1-4 C) アルキルスルフィニルまたは(1-4 C) アルキルスルホニルである。これらの化合物は、EGFチロシンキナーゼレセプターおよび他の未特定のタンパク質チロシンキナーゼのインヒビターであると主張されている。

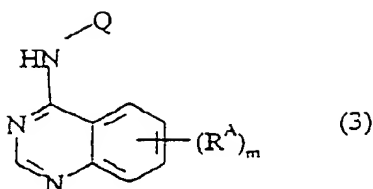
欧州特許(E P)第0566226A号明細書には、下記式(2)のキナゾリン誘導体が開示されている：



式中、 m は1、2または3であり、そして R^A は水素、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、ウレイド、(1-4 C) アルコシカルボニル、N(1-4 C) ア

ルキルカルバモイル、N, N-ジ[(1-4 C) アルキル]カルバモイル、ヒドロキシアミノ、(1-4 C) アルキルアミノ、(2-4 C) アルカノイルオキシアミノ、トリフルオロメトキシ、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシおよび(1-3 C) アルケンジオキシを包含し、 n は1または2であり、そして R^B は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、アミノ、ニトロ、シアノおよび(1-4 C) アルキルを包含する。これらの化合物は、EGFチロシンキナーゼレセプターおよび他の未特定のタンパク質チロシンキナーゼのインヒビターであるとして特許請求されている。

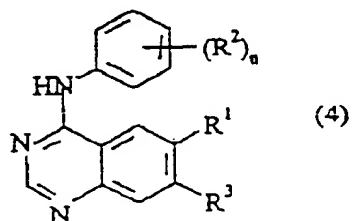
欧州特許(E P)第0602851号明細書には、下記式(3)のキナゾリン誘導体が開示されている：



式中、 m は1、2または3であり、そして R^A は水素、アミノ、ウレイド、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシおよび(1-3 C) アルケンジオキシを包含し、そして Q は9または10員の2環の複素環式部分であり、前記複素環式部分は1または2個の窒素原子を含有し、必要に応じて窒素、酸素または硫黄から選択されるそれ以上の異種原子を含有するか、または Q は2環の芳香族部分であり、複素環式またはアリール部分は必要に応じてハロゲノ、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、ニトロ、カルバモイル、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルキルアミノ、ジ-[(1-4 C) アルキル] アミノおよび(2-4 C) アルカノイルアミノから選択される1または2個の置換基を有する。この化合物はEGFチロシンキナーゼレセプターおよび他の非特定の

チロシンキナーゼのインヒビターであると特許請求されている。

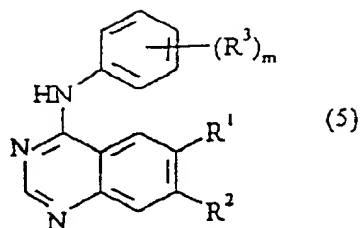
欧州特許(E P)第0635498号明細書には、下記式(4)のキナゾリンが開示されている：



式中、 R^1 はヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシアミノ、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルキルアミノおよびジ-[(1-4 C) アルキル] アミノを包含し、 R^2 は独立して水素、ヒドロキシ、ハロゲノ、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシまたは(2-4 C) アルカノイルアミノであり、 n は1、2または3であり、そして R^3 はハロゲノを包含する。

欧州特許(E P)第0635507号明細書には、下記式(5)のキナゾリン

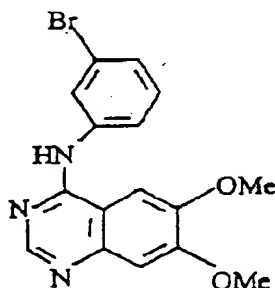
が開示されている：



式中、 R^1 および R^2 は一緒になって 5 または 6 員の環を形成するように少なくとも 1 つの異種原子を含有する特定した置換されていてもよい基を形成し、そして R^3 は独立して水素、ヒドロキシ、ハロゲン、(1-4 C) アルキル、(1-4 C) アルコキシ、ジ[(1-4 C) アルキル] アミノ、または (2-4 C) アル

カノイルアミノを包含する。

しかしながら、EGF レセプターは、Fry, et al., Science, 265, 1093(1994))に開示されている。この引用文献には、式：



の化合物はピコモル濃度において EGF レセプターチロシンキナーゼの高度に選択的なインヒビターであると同時にマイクロモルまたはそれより高い濃度においてのみ他のチロシンキナーゼを阻害することが開示されている。

したがって、本発明の一般的目的は、タンパク質チロシンキナーゼ活性により媒介される疾患の治療に、特に前述の疾患の治療に、適当な化合物を提供することである。腫瘍の治療に加えて、本発明によれば、タンパク質チロシンキナーゼ活性により媒介される他の疾患を適当なタンパク質チロシンキナーゼ活性の優先的阻害により効果的に治療できる。

本発明の他の目的は、タンパク質チロシンキナーゼ、例えば、c-e r b B-

2、c-src、p56lck、EGF-R、PDGF-R、およびzap70タンパク質チロシンキナーゼを優先的に阻害する化合物を提供することである。

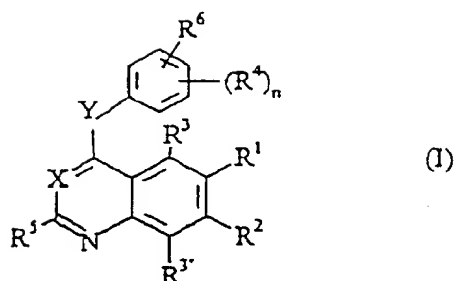
本発明の他の目的は、受容体における望ましくない副作用を最小にする、タンパク質チロシンキナーゼに関係する疾患の治療において有用な化合物を提供することである。

本発明は、タンパク質チロシンキナーゼにより媒介される疾患の治療に使用することができ、そして抗癌特性を有するある種のキノリンおよびキナゾリン誘導体に関する。さらに詳しくは、本発明の化合物は、タンパク質チロシンキナーゼ、例えば、c-erbB-2、EGF-R、c-src、p56lck、PDGF、およびzap70の有効なインヒビターであり、これにより特定の疾患組織の臨床的管理を可能とする。

本発明は、特にヒトの悪性疾患、例えば、乳房、胃、卵巣、結腸、肺および脾臓の腫瘍、特にc-erbB-2により推進される腫瘍を本発明の化合物で治療することを包含する。例えば、本発明は、EGFレセプターキナーゼに対するより優先的にc-erbB-2タンパク質チロシンキナーゼに対して高度に活性であり、それゆえc-erbB-2推進腫瘍の治療を可能とする化合物を包含する。

さらに詳しくは、本発明によれば、タンパク質チロシンキナーゼ活性により媒介される疾患を比較的選択的な方法において適当なタンパク質チロシンキナーゼ活性の阻害により効果的に治療することができ、これにより潜在的副作用を最小とする。

したがって、本発明は、下記式(I)の化合物およびその薬学上許容される塩を提供する：



(式中、

XはNまたはCHであり、

Yは基W(CH₂)、(CH₂)_mW、またはW(ここでWはO、S(O)_mであり、ここでmは0、1または2である)、またはNR^a(R^aは水素またはC₁₋₈アルキル基である)であり、

R¹、R²、R³およびR^{3'}は同一であるか、または異なってもよく、各々はアミノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、カルボキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルバモイル、ウレイド、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、C₃₋₈シクロアルコキシル、C₄₋₈アルキルシクロアルコキシ、C₁₋₈アルコキシカルボニル、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル、N、N-ジ[C₁₋₄アルキル]カルバモイル、ヒドロキシアミノ、C₁₋₄アルコキシアミノ、C₂₋₄アルカノイルオキシアミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、ジ[C₁₋₄アルキル]アミノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジン-1-イル、4-C₁₋₄アルキルピペラジン-1-イル、C₁₋₈アルキルチオ、アリールチオ、C₁₋₄アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、C₁₋₄アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ハロゲン-C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルカノイルオキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキル、カルボキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシカルボニル-C₁₋₄アルキル、カルバモイル-C₁₋₄アルキル、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル-C₁₋₄アルキル、N、N-ジ[C₁₋₄アルキル]カルバモイル-C₁₋₄アルキル、アミノ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルアミノ-C₁₋₄アルキル、ジ[C₁₋₄アルキル]アミノ-C₁₋₄アルキル、ピペリジノ-C₁₋₄アルキル、モルホリノ-C₁₋₄アルキル、ピペラジン-1-イル-C₁₋₄アルキル、4-C₁₋₄アルキルピペラジン-1-イ

ル—C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ—C₂₋₄アルコキシ—C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ—C₂₋₄アルコキシ—C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ—C₂₋₄アルキ

ルアミノ—C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ—C₂₋₄アルキルアミノ—C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルチオ—C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ—C₂₋₄アルキルチオ—C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ—C₂₋₄アルキルチオ—C₁₋₄アルキル、フェノキシ—C₁₋₄アルキル、アニリノ—C₁₋₄アルキル、フェニルチオ—C₁₋₄アルキル、シアノ—C₁₋₄アルキル、ハロゲノ—C₂₋₄アルコキシ、ヒドロキシ—C₂₋₄アルコキシ、C₂₋₄アルカノイルオキシ—C₂₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルコキシ—C₂₋₄アルコキシ、カルボキシ—C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルコキシカルボニル—C₁₋₄アルコキシ、カルバモイル—C₁₋₄アルコキシ、N—C₁₋₄アルキルカルバモイル—C₁₋₄アルコキシ、N, N—ジ—[C₁₋₄アルキル]カルバモイル—C₁₋₄アルコキシ、アミノ—C₂₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルアミノ—C₂₋₄アルコキシ、ジ—[C₁₋₄アルキル]アミノ—C₂₋₄アルコキシ、C₂₋₄アルカノイルオキシ、ヒドロキシ—C₂₋₄アルカノイルオキシ、C₁₋₄アルコキシ—C₂₋₄アルカノイルオキシ、フェニル—C₁₋₄アルコキシ、フェノキシ—C₂₋₄アルコキシ、アニリノ—C₂₋₄アルコキシ、フェニルチオ—C₂₋₄アルコキシ、ピペリジノ—C₂₋₄アルコキシ、モルホリノ—C₂₋₄アルコキシ、ピペラジン—1—イル—C₂₋₄アルコキシ、4—C₁₋₄アルキルピペラジン—1—イル—C₂₋₄アルコキシ、ハロゲノ—C₂₋₄アルキルアミノ、ヒドロキシ—C₂₋₄アルキルアミノ、C₂₋₄アルカノイルオキシ—C₂₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルコキシ—C₂₋₄アルキルアミノ、カルボキシ—C₁₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルコキシカルボニル—C₁₋₄アルキルアミノ、カルバモイル—C₁₋₄アルキルアミノ、N—C₁₋₄アルキルカルバモイル—C₁₋₄アルキルアミノ、N, N—ジ—[C₁₋₄アルキル]カルバモイル—C₁₋₄アルキルアミノ、アミノ—C₂₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルキルアミノ—C₂₋₄アルキルアミノ、ジ—[C₁₋₄アルキルアミノ—C₂₋₄アルキルアミノ、フェニル—C₁₋₄アルキルアミノ、フェノキシ—C₂₋₄アルキルアミノ、アニリノ—C₂₋₄アルキルアミノ、フェニルチオ—C₂₋₄アルキルアミノ、C₂₋₄アルカノ

イルアミノ、 C_{1-4} アルコシカルボニルアミノ、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、ベンズアミド、ベンゼンスルホンアミド、3-フェニルウレイド、2-オキソピロリジン-1-イル、2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル、ハロゲン- C_{2-4} アルカノイルアミノ、ヒドロキシ- C_{2-4} アルカノイルアミノ、 C_{1-4} アルコキシ- C_{2-4} アルカノイルアミノ、カルボキシ- C_{2-4} アルカノイルアミノ、 C_{1-4} アルコシカルボニル- C_{2-4} アルカノイルアミノ、カルバモイル- C_{2-4} アルカノイルアミノ、 $N-C_{1-4}$ アルキルカルバモイル- C_{2-4} アルカノイルアミノ、 N, N -ジ- $[C_{1-4}$ アルキル]カルバモイル- C_{2-4} アルカノイルアミノ、アミノ- C_{2-4} アルカノイルアミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ- C_{2-4} アルカノイルアミノおよびジ- $[C_{1-4}$ アルキル]アミノ- C_{2-4} アルカノイルアミノから成る群より選択され、そして前記ベンズアミドまたはベンゼンスルホンアミド置換基または R^1 置換基上の任意のアミノ、フェノキシまたはフェニル基は必要に応じて1または2つのハロゲン、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシ置換基を有することができるか、または

R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、または R^2 および R^3 は一緒になって置換されていてもよいメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ基を形成し、

各 R^4 は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ、ジ- $[C_{1-4}$ アルキル]アミノ、 C_{1-4} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルスルフィニル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルキルカルバモイル、ジ- $[C_{1-4}$ アルキル]カルバモイル、カルバモイル、 C_{1-4} アルコシカルボニル、シアノ、ニトロおよびトリフルオロメチルから成る群より独立して選択され、そして n は1、2または3であり、

R^5 は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシから成る群より選択され、

R^6 は基 ZR^7 であり、ここで Z は R^7 と $(CH_2)_p$ 基を介して結合し、ここで

p は0、1または2であり、そして Z は基 $V(CH_2)$ 、 $V(CF_2)$ 、 $(CH_2)V$ 、 $(CF_2)V$ または V を表し、ここで V は0、1または2個の炭素原子を含有するヒドロカルビル基、カルボニル、 $CH(OH)$ 、スルホンアミド、アミ

D、O、S (O) m または NR^b であり、ここで R^b は水素であるか、または R^b は C_{1-4} アルキルであり、そして

R^7 は置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルであるか、または置換されていてもよい 5, 6, 7, 8, 9 または 10 員の炭素環式または複素環式部分であるか、または

R^6 は基 ZR^7 であり、ここで Z は NR^b であり、そして NR^b および R^7 は一緒になって置換されていてもよい 5, 6, 7, 8, 9 または 10 員の複素環式部分を形成する。

好ましい態様において、 R^1 、 R^2 および R^3 の各々はアミノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{1-8} アルキルスルフィニル、 C_{1-8} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アルキルアミノから選択されるか、または R^1 および R^2 または R^1 または R^3 は一緒になって置換されていてもよい置換メチレンジオキシまたはエチレンジオキシ基を形成し、 $\text{R}^{3'}$ は水素であり、 R^4 は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ジー [C_{1-4} アルキル] アミノ、ニトロまたはトリフルオロメチルであり、 R^5 は水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシであり、 Z は酸素、S または NR^b であり、ここで R^b は水素、または C_{1-4} アルキルであり、そして R^7 は置換されていてもよい 5, 6, 7, 8, 9 または 10 員の炭素環式または複素環式部分である。

他の態様において、 R^1 、 R^2 および R^3 の各々はヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは一緒になってメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ部分を形成する。

他の態様において、 R^6 は Y に関してパラ位にある。

他の態様において、 $(\text{R}^4)_n$ は Y に関してメタ位の 1 または 2 以上の置換基を表す。

他の態様において、 X は N である。

他の態様において、 Y は NR^b 、 $\text{NR}^b (\text{CH}_2)$ 、または $(\text{CH}_2) \text{NR}^b$ 、好ましくは Y は NR^b である。

他の態様において、Zは CH_2 、 NR^b 、 $\text{NR}^b(\text{CH}_2)$ 、 $(\text{CH}_2)\text{NR}^b$ 、 O 、 $\text{O}(\text{CH}_2)$ 、 $\text{O}(\text{CF}_2)$ 、 $(\text{CH}_2)\text{O}$ 、 $(\text{CF}_2)\text{O}$ 、 $\text{S}(\text{CH}_2)$ 、またはカルボニルであり、好ましくはZは CH_2 、 NR^b 、 O 、 $\text{O}(\text{CH}_2)$ または $\text{O}(\text{CF}_2)$ である。

適当なXは窒素である。

適当なYは基NRであり、ここでRは水素またはメチル、好ましくは水素である。

適当なZは酸素、 $\text{O}(\text{CH}_2)$ または CH_2 である。

適当な R^1 および R^2 は独立して水素、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、例えば、メチル、または C_{1-4} アルコキシ、例えば、メトキシである。

適当な R^3 および $\text{R}^{3'}$ は独立して水素、ハロゲン、メチルまたはメトキシである。

適当な R^4 は水素、ハロゲンまたはメチルであり、好ましくは R^4 は水素である。

適当な R^5 は水素またはメチルである。

適当な R^6 はベンジル、フェノキシまたはベンジルオキシである。

好ましくは、XがNでありかつYがNHであるとき、またはXがCHでありかつYが酸素、 $\text{S}(\text{O})_m$ または NR^a であるとき、 R^6 はベンジル、フェノキシまたはベンジルオキシから選択され、 R^a は好ましくはHであり、ここでmおよび

R^a は上記において定義した通りである。

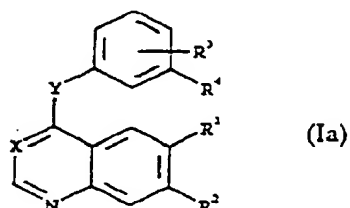
適当な R_7 はチオフェンまたはシクロヘキサンであり、そしてpは1であり、ここでZは酸素である。

適当な5, 6, 7, 8, 9または10員の複素環式部分は、フラン、ジオキソラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピロリジン、ピラン、ピリジン、ピリミジン、モルホリン、ピペリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、チアゾール、チアジアゾール、ベンゾフラン、インドール、イソインドール、キナゾリン、キノリンおよびイソキノリンから成る群より選択される。

適当な5, 6, 7, 8, 9または10員の炭素環式部分は、フェニル、ベンジ

ル、インデン、ナフタレン、テトラリン、デカリン、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルから成る群より選択される。

他の面において、本発明は下記式 (I a) の化合物またはその薬学上許容される塩を提供する：



式中、Xは窒素またはCHであり、Yは酸素、S (O) m (ここでmは0、1または2である) またはNR (ここでRは水素またはC₁₋₄アルキル基である) であり、R¹およびR²は同一であるか、または異なってもよく、各々は水素またはC₁₋₄アルコキシから選択され、R³は基ZR⁶ (ここでZは酸素、SまたはNR⁵であり、R⁵は水素またはC₁₋₄アルキルである) であり、R⁴は水素、ハロ、C₁₋₄アルコキシまたはトリフルオロメチルであり、そしてR⁶は1~3個のハロ原子により置換されていてもよいフェニルまたはベンジルである。

適当なYは基NRであり、ここでRは水素またはメチル、好ましくは水素である。

適当なZは酸素である。

適当なR¹およびR²の双方は水素またはC₁₋₄アルコキシ、例えば、メトキシである。

適当なR³はメトキシ、フェノキシまたはベンジルオキシ、好ましくはベンジルオキシである。

適当なR⁴は水素、フッ素またはトリフルオロメチルであり、好ましくはR⁴は水素である。

本発明の1つの好ましい態様において、R³はフェニル環のメタまたはパラ位における置換基である。好ましくは、XがNでありかつYがNHであるとき、R³はフェノキシまたはベンジルオキシから選択される。

本発明の化合物の例は下記のものを包含する：4-(3-フェノキシアニリノ)キノリン塩酸塩；6,7-ジメトキシ-4-(3-フェノキシアニリノ)キノリン塩酸塩；4-(4-フェノキシアニリノ)キノリン塩酸塩；6,7-ジメトキシ-4-(4-フェノキシアニリノ)キノリン塩酸塩；4-(3-ベンジルオキシアニリノ)キノリン塩酸塩；4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キノリン塩酸塩；4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6,7-ジメトキシキノリン塩酸塩；5-クロロ-2-[2-メチル-4-(4-キノリンアミノ)フェニル]イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩；5-クロロ-2-[4-(6,7-ジメトキシ-4-キノリルアミノ)-2-メチルフェニル]イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩；4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-2-メチルキノリン塩酸塩；4-(4-フェノキシアニリノ)-2-メチルキノリン塩酸塩；4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)キナゾリン；4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-6,7-ジメトキシキナゾリン；4-[(4-ベンジルメルカプト)フェ

ノキシ]キナゾリン；4-[(4-ベンジルメルカプト)フェノキシ]-6,7-ジメトキシキナゾリン；4-(4-ベンジルオキシフェニルメルカプト)キナゾリン；4-(4-ベンジルオキシフェニルメルカプト)-6,7-ジメトキシキナゾリン；4-(4-ベンジルオキシベンジルオキシ)キナゾリン；4-(4-ベンジルオキシベンジルオキシ)-6,7-ジメトキシキナゾリン；6,7-ジメトキシ-4-(4-フェノキシベンジルアミノ)キナゾリン；4-(フェノキシアニリノ)キナゾリン塩酸塩；6,7-ジメトキシ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン塩酸塩；4-(3-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン塩酸塩；4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン塩酸塩；4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩；4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6,7-ジメチルキナゾリン塩酸塩；6,7-ジメトキシ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン塩酸塩；4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-5-メトキシキナゾリン塩酸塩；4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン塩酸塩；6-アセトキシ-4-(4-ベン

ジルオキシアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ) - 6-ヒドロキシキナゾリン; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ) - 7-メトキシキナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ) - 7-ヒドロキシキナゾリン; 7-アセトキシ-4-(4-ベンジルオキシアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ) - 5, 6-ジメトキシキナゾリン塩酸塩; 5, 6-ジメトキシ-4-(4-フェノキシアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ) - 6-フルオロキナゾリン塩酸塩; 6-フルオロ-4-(4-フェノキシアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ) - 7-フルオロキナゾリン塩酸塩; 7-フルオロ-4-(4-フェノキシアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ) - 7-クロロキナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ) -

5-クロロキナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ) - 6-クロロキナゾリン塩酸塩; 6-クロロ-4-(4-フェノキシアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ) - 6, 7-ジクロロキナゾリン塩酸塩; 5-クロロ-4-(4-フェノキシアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ) - 6-ブロモキナゾリン塩酸塩; 6-ブロモ-4-(4-フェノキシアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ) - 6-ヨードキナゾリン塩酸塩; 6-ヨード-4-(4-フェノキシアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ) - 6-トリフルオロメトキシキナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ) - 7-(トリフルオロメチル) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ) - 6-ニトロキナゾリン塩酸塩; 6-アミノ-4-(4-ベンジルオキシアニリノ) キナゾリン; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ) - 6-ウレイドキナゾリン; 6-アセトアミド-4-(4-ベンジルオキシアニリノ) キナゾリン; 6-ニトロ-4-(4-フェノキシアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 6-アミノ-4-(4-フェノキシアニリノ) キナゾリン; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ) - 7-ニトロキナゾリン塩酸塩; 7-アミノ-4-(4-ベンジルオキシアニリノ) キナゾリン; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ) - 7-(3, 3-ジメ

チルウレイド) キナゾリン; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-7-ウレイド
 キナゾリン; 7-アセトアミド-4-(4-ベンジルオキシアニリノ) キナゾ
 リン; 7-ニトロ-4-(4-フェノキシアニリノ) キナゾリン; 7-アミノ-
 4-(4-フェノキシアニリノ) キナゾリン; 4-(4-ベンジルオキシアニリ
 ノ)-6-メチルチオキナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)
 -6-メチルスルホニルキナゾリン; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6
 -メチルスルフィニルキナゾリン; 6-メチルチオ-4-(4-フェノキシアニ
 リノ) キナゾリン塩酸塩; 6, 7-ジアセトキシ-4-(4-ベンジルオキシア
 ニリノ) キナゾリン; 4-(4-ベンジルアミノアニリノ) キナゾリン塩酸塩;
 4-(4-ベンジルアミノアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩;
 4-(4-ベンジルアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルアニリノ)
 -6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩; 4-(4-アニリノアニリノ) キナ
 ザリン塩酸塩; 4-(4-アニリノアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン
 塩酸塩; 4-(4-ベンゾイルアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンゾ
 イルアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンゾイル
 アニリノアミノアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンゾイルアニリノア
 ミノアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩; 4-(4-アニリノカル
 ボニルアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-アニリノカルボニルアニリノ)
 -6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩; 4-(4-アニリノメチルアニリノ)
) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-フェニルエチニルアニリノ) キナゾリン塩酸塩
 ; 6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェニルエチニルアニリノ) キナゾリン塩酸
 塩; (トランス)-4-(4-フェニルエチニル) アニリノキナゾリン塩酸塩;
 (トランス)-6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェニルエチニルアニリノ) キ
 ナゾリン塩酸塩; 4-(4-フェニルエチルアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 6,
 7-ジメトキシ-4-(4-フェニルエチルアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 4-
 (4-フェニルチオアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-フェニルスルホニ
 ルアニリノ) キナゾリン; 4-(4-フェニルスルフィニルアニリノ) キナゾリ
 ン; 6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェニルチオアニリノ) キナゾリン塩酸塩

; 6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェニルスルホニルアニリノ) キナゾリン;
 6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェニルスルフィニルアニリノ) キナゾリン;
 4-[4-(ベンジルチオ) アニリノ] キナゾリン塩酸塩; 4-[4-(ベンジ
 ルチオ) アニリノ]-6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジ
 ルスルホニルアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン; 4-(4-フェニル
 チオ

メチルアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェニル
 チオメチルアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 6, 7-ジメトキシ-4-[4-(フ
 ェニルスルホニルメチル) アニリノ] キナゾリン; 4-(4-フェノキシメチル
 アニリノ) キナゾリン; 6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェノキシメチルアニ
 リノ) キナゾリン; 4-[4-(2-チエニルメトキシ) アニリノ] キナゾリン
 塩酸塩; 6, 7-ジメトキシ-4-[4-(2-チエニルメトキシ) アニリノ]
 キナゾリン塩酸塩; 4-[4-(3-チエニルメトキシ) アニリノ] キナゾリン
 塩酸塩; 6, 7-ジメトキシ-4-[4-(3-チエニルメトキシ) アニリノ]
 キナゾリン塩酸塩; 4-[4-(フラン-2-メトキシ) アニリノ] キナゾリン
 塩酸塩; 6, 7-ジメトキシ-4-[4-(フラン-2-メトキシ) アニリノ]
 キナゾリン塩酸塩; 4-[4-(フラン-3-メトキシ) アニリノ] キナゾリン
 塩酸塩; 6, 7-ジメトキシ-4-[4-(フラン-3-メトキシ) アニリノ]
 キナゾリン塩酸塩; (S)-4-{4-[(2-オキソ-4-オキサゾリニル)
 メチル] アニリノ} キナゾリン塩酸塩; (S)-6, 7-ジメトキシ-4-{4-
 -[(2-オキソ-4-オキサゾリニル) メチル] アニリノ} キナゾリン塩酸塩
 ; (R/S)-4-{4-[(3-メチル-2-オキソ-4-オキサゾリニル)
 メチル] アニリノ} キナゾリン塩酸塩; (R/S)-6, 7-ジメトキシ-4-
 {4-[(3-メチル-2-オキソ-4-オキサゾリニル) メチル] アニリノ}
 キナゾリン塩酸塩; 4-[4-[(2-チアゾリル) アミノスルホニル] アミノ
 キナゾリン塩酸塩; 6, 7-ジメトキシ-4-[4-[(2-チアゾリル) アミ
 ノスルホニル] アミノキナゾリン塩酸塩; 4-[4-(1, 2, 3-チアジアゾ
 ル-4-イル) アニリノ] キナゾリン塩酸塩; 6, 7-ジメトキシ-4-[4-

(1, 2, 3-チアジアゾル-4-イル) アニリノ] キナゾリン塩酸塩; 4-(4-シクロヘキシル) アニリノ-キナゾリン塩酸塩; 4-(4-シクロヘキシル) アニリノ-6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩; 4-[4-(シクロヘキシルメトキシ) アニリノ] キナゾリン塩酸塩; 4-[4-(シクロヘキシルメトキシ) アニリノ]-6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩; 4-(4-メチルメルカプトアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-メトキシフェニルチオ) キナゾリン; 6, 7-ジメトキシ-4-(3-メチルメルカプトアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 6, 7-ジメトキシ-4-(3-フェノキシアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 6, 7-ジエトキシ-4-(3-フェノキシ) アニリノキナゾリン塩酸塩; 6, 7-ジエトキシ-4-(4-フェノキシ) アニリノキナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシ) アニリノ-6, 7-ジエトキシキナゾリン塩酸塩; 6, 7-メチレンジオキシ-4-(3-フェノキシアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 6, 7-メチレンジオキシ-4-(4-フェノキシアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6, 7-メチレンジオキシキナゾリン塩酸塩; 6, 7-ジメトキシ-2-メチル-4-(3-フェノキシアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 6, 7-ジメトキシ-2-メチル-4-(4-フェノキシアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルアニリノ)-6, 7-ジエトキシキナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルアニリノ)-6, 7-メチレンジオキシキナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルアニリノ)-6-プロモキナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルアニリノ)-6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリノ) キナゾリン; 4-(4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシ-3-クロロアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシ-3-クロロアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシ-3-クロロアニリノ)-6-プロモキナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシ-2-

ニトロアニ

リノ) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシ-2-ニトロアニリノ)-
 6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシ-3, 5-ジ
 ブロモアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシ-3, 5-ジブ
 ロモアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン; 6-ブロモ-4-(4-ベン
 ジルオキシ-3, 5-ジブロモアニリノ) キナゾリン; 4-(4-ベンジルオキ
 シ-2-トリフルオロメチルアニリノ) キナゾリン; 4-(4-ベンジルオキシ
 -2-トリフルオロメチルアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン; 4-(
 4-ベンジルオキシ-3-メチルアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン塩
 酸塩; 6-ブロモ-4-(4-ベンジルオキシ-3-メチルアニリノ) キナゾリ
 ン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロアニリノ) キナゾリン塩酸
 塩; 4-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロアニリノ)-6, 7-ジメトキシ
 キナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロアニリノ)-6-
 ブロモキナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシ-3-トリフルオロメチル
 アニリノ) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオキシ-3-トリフルオロメ
 チルアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベンジルオ
 キシ-3-トリフルオロメチルアニリノ)-6-ブロモキナゾリン塩酸塩; 4-
 (4-ベンジルオキシ-3-シアノアニリノ) キナゾリン塩酸塩; 4-(4-ベ
 ンジルオキシ-3-シアノアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン二塩酸塩
 ; 4-[4-(4-クロロフェノキシ) アニリノ] キナゾリン塩酸塩; 4-[4-
 (4-クロロフェノキシ) アニリノ]-6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩
 ; 4-[4-(2, 4-ジクロロフェノキシ) アニリノ] キナゾリン塩酸塩; 4-
 [4-(2, 4-ジクロロフェノキシ) アニリノ]-6, 7-ジメトキシキナ
 ゴリン塩酸塩; 6-ブロモ-4-[4-(2, 4-ジクロロフェノキシ) アニリ
 ノ] キナゾリン塩酸塩; 4-[3-(2-メチル-4-ピリミジニル) アニリノ
] キナゾリン塩酸塩; 4-[4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル) メトキ
 シ] キナゾリン塩酸塩; 4-[4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル) メトキ

シ] - 6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩; 6-ブロモ-4-[4-(1, 3-ジオキサラン-2-イル)メトキシ]キナゾリン塩酸塩; 4-[4-(1-ホルホリニル)アニリノ]キナゾリン塩酸塩; 4-[4-(1-ピペリジニル)アニリノ]キナゾリン塩酸塩; 4-[4-(1, 3-ジオキサラン-2-イルエトキシ)アニリノ]キナゾリン塩酸塩; 6, 7-ジメトキシ-4-[4-(1, 3-ジオキサラン-2-イルエトキシ)アニリノ]キナゾリン塩酸塩; 6-ブロモ-4-[4-(1, 3-ジオキサラン-2-イルエトキシ)アニリノ]キナゾリン塩酸塩; 4-[4-(2-ブロモベンジルオキシ)-3-クロロアニリノ]キナゾリン塩酸塩; 4-[4-(2-ブロモベンジルオキシ)-3-クロロアニリノ]-6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩; 4-[4-(2-ブロモベンジルオキシ)-3-クロロ]アニリノ-6, 7-ジエトキシキナゾリン塩酸塩; 6-ブロモ-4-[4-(2-ブロモベンジルオキシ)-3-クロロアニリノ]キナゾリン塩酸塩; 4-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)-2-メチルアニリノ]キナゾリン塩酸塩; 6, 7-ジメトキシ-4-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)-2-メチル]アニリノキナゾリン塩酸塩; 6-ブロモ-4-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)-2-メチル]アニリノキナゾリン塩酸塩; 4-[4-(2-ブロモベンジルオキシ)-3-メトキシアニリノ]キナゾリン塩酸塩; 4-[4-(2-ブロモベンジルオキシ)-3-メトキシアニリノ]-6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩; 4-[4-(2-ブロモベンジルオキシ)-3-メトキシ]アニリノ-6, 7-ジエトキシキナゾリン塩酸塩; 6-ブロモ-4-[4-(2-ブロモベンジルオキシ)-3-メトキシアニリノ]キナゾリン塩酸塩; 4-[3-クロロ-4-(2, 4-ジクロロフェノキシ)アニリノ]キナゾリン塩酸塩; 4-[3-クロロ-4-(2, 4-ジクロロフェノキシ)アニリノ]-6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩; 6-ブロモ-4-[3-クロロ-4-

(2, 4-ジクロロフェノキシ)アニリノ]キナゾリン塩酸塩; 4-[3-クロロ-4-(2-フルオロベンジルオキシ)アニリノ]キナゾリン塩酸塩; 4-[3-クロロ-4-(2-フルオロベンジルオキシ)アニリノ]-6, 7-ジメト

キシキナゾリン塩酸塩；4-[3-クロロ-4-(2-フルオロベンジルオキシ)]アニリノ-6, 7-ジエトキシキナゾリン塩酸塩；6-ブロモ-4-[3-クロロ-4-(2-フルオロベンジルオキシ)アニリノ]キナゾリン塩酸塩；4-[4-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-3-メトキシアニリノ]キナゾリン塩酸塩；4-[4-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-3-メトキシアニリノ]-6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩；4-[4-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-3-メトキシアニリノ]-6, 7-ジエトキシキナゾリン塩酸塩；6-ブロモ-4-[4-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-3-メトキシ]アニリノキナゾリン塩酸塩；4-[4-(2, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-3-メトキシアニリノ]キナゾリン塩酸塩；4-[4-(2, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-3-メトキシアニリノ]-6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩；6, 7-ジエトキシ-4-[4-(2, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-3-メトキシアニリノ]キナゾリン塩酸塩；6-ブロモ-4-[4-(2, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-3-メトキシアニリノ]キナゾリン塩酸塩；4-[3-メトキシ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)]アニリノキナゾリン塩酸塩；6, 7-ジメトキシ-4-[3-メトキシ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)]アニリノキナゾリン塩酸塩；6, 7-ジエトキシ-4-[3-メトキシ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)]アニリノキナゾリン塩酸塩；6-ブロモ-4-[3-メトキシ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)]アニリノキナゾリン塩酸塩；4-[3-クロロ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)]アニリノキナゾリン塩酸塩；4-[3-クロロ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)]アニリノ-6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩；4-[3-クロロ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)]アニリノ-6, 7-メチレンジオキシキナゾリン塩酸塩；および6-ブロモ-4-[3-クロロ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)]アニリノキナゾリン塩酸塩；およびそれらの薬学上許容される塩。

本発明の好ましい化合物は下記のを包含する：4-(4-フェノキシアニ

リノ)キノリン; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キノリン; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6, 7-ジメトキシキノリン; 5-クロロ-2-[4-(6, 7-ジメトキシ-4-キノリルアミノ)-2-メチルフェニル]イソインドール-1, 3-ジオン; 4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)キナゾリン; 6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン; 4-(3-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6, 7-ジメチルキナゾリン; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-5-メトキシキナゾリン; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-7-メトキシキナゾリン; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-7-クロロキナゾリン; 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6-プロモキナゾリン; 6-ニトロ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン; 4-(4-アニリノアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン; 4-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン; 4-[4-(2-チエニルメトキシ)アニリノ]キナゾリン; およびそれらの薬学上許容される塩。

本発明の特に好ましい化合物は下記の通りである: 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリンおよび4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン; およびそれらの薬学上許容される塩。

ハロとは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

2個またはそれ以上の炭素原子を含有するアルキル基は、直鎖状、分枝鎖状もしくは環状であることができる。

複素環式基は、飽和、不飽和または芳香族であることができ、そして独立して1個またはそれ以上の異種原子を各環の中に含有することができる、1または2以上の環を含んでなる。

炭素環式基は、独立して飽和、不飽和または芳香族であることができ、そして炭素および水素のみを含有する、1または2以上の環を含んでなる。

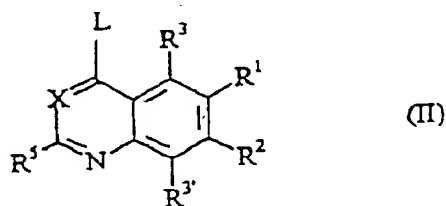
任意の置換基は、下記のことを包含するが、これらに限定されない：ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、C₁₋₄アルキルカルボニル、カルボキシレート、C₁₋₄アルコキシカルボニル、カルボキシアミド、C₁₋₄アルキルアミノカルボニルおよびジ [C₁₋₄アルキル] アミノ。

式 (I) のある種の化合物は不斉炭素を含有し、したがって、光学的異性体として存在することができる。個々の異性体およびこれらの混合物は本発明の範囲内に包含される。同様に、式 (I) の化合物は式で示す以外の互変異性体の形態で存在することができる。

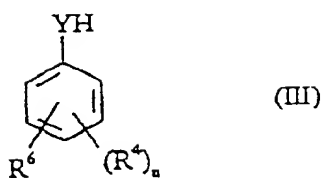
本発明の化合物の塩は、式 (I) の化合物中の窒素から誘導される酸付加塩を含んでなることができる。治療活性は本明細書において定義する本発明の化合物から誘導される部分にあり、そして他の成分の同一性はそれほど重要ではないが、治療および予防の目的で、好ましくは、それは患者に製剤学的に許容されるものである。薬学上許容される酸付加塩の例は、鉍酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸および硫酸、および有機酸、例えば、酒石酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸、安息香酸、グリコール酸、グルコン酸、コハク酸およびメタンスルホン酸およびアリールスルホン酸、

例えば、p-トルエンスルホン酸から誘導されたものを包含する。

他の面において、式 (I) の化合物、またはその薬学上許容される塩を製造する方法を提供し、この方法は、式 (II) :



の化合物を、式 (III) :



の化合物と反応させる工程を含んでなる。式中、Lは離脱基であり、そしてX、Yおよび $R^1 \sim R^6$ は上記において定義した通りである。実質的に離脱基は当業者によく知られており、そして、例えば、ハロ、例えば、クロロおよびプロモ、スルホニルオキシ基、例えば、メタンスルホニルオキシおよびトルエン-p-スルホニルオキシ、およびアルコキシ基を包含する。

この反応は、好都合には、適当な不活性溶媒、例えば、 C_{1-4} アルカノール、例えば、イソプロパノール、ハロゲン化炭化水素、エーテル、芳香族炭化水素または両性非プロトン性溶媒、例えば、アセトンの存在下に、極端でない温度、例えば、 $0 \sim 150^\circ\text{C}$ 、適当には $10 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $50 \sim 100^\circ\text{C}$ において実施される。

必要に応じて、YがNHであるとき、この反応は塩基の存在下を実施される。適当な塩基の例は、有機アミン、例えば、トリエチルアミン、またはアルカリ土類金属の炭酸塩、水素化物または水素化物、例えば、ナトリウムまたはカリウム

の炭酸塩、水素化物または水酸化物を包含する。YHがOHまたはSHであるとき、この反応は塩基の存在下を実施することが必要であり、そしてこのような場合において、生成物は塩として得られない。

Yが NR^b である場合における式(I)の化合物は、この方法において酸HL(ここでLは上記において定義した通りである)との塩の形態で得ることができるか、または上記において定義した通りである塩基との塩を処理することによって遊離塩基として得ることができる。

化合物(II)および(III)の製造は当業者によく知られている。

上記に加えて、適当な化学的方法を使用する適当な1または2以上の置換基を化学的に変換することによって、式(I)の1つ化合物を式(I)の他の化合物に変換することができる(参照、例えば、J. March "Advanced Organic Chemistry

"、Edition III、Wiley Interscience、1985)。

例えば、アルキルまたはアリールメルカプト基を含有する化合物は、有機ペルオキシド（例えば、ベンゾイルペルオキシド）または適当な無機酸化体（例えば、OXONETTM）を使用して、対応するスルフィニルまたはスルホニル化合物に酸化することができる。

ニトロ置換基を含有する化合物は、例えば、水素および適当な触媒を使用する（他の感受性基が存在しない場合）またはラネーニッケルおよびヒドラジンを使用することによって、対応するアミノ化合物に還元することができる。

アミノまたはヒドロキシ置換基は、適当な条件下に塩化アセチルまたは無水物を使用することによってアシル化することができる。等しくアセテートまたはアミド基を、それぞれ、例えば、希薄水性塩基の使用により、ヒドロキシまたはアミノ化合物に切り放すことができる。

さらに、アミノ置換基とトリホスゲンおよび他のアミン（例えば、水性アンモニア、ジメチルアミン）との反応により、尿素置換生成物が得られる。

アミノ置換基は、また、ギ酸およびシアノホウ水素化ナトリウムとの反応により、ジメチルアミノ置換基に変換することができる。

本発明は、また、医療法において、特に異常なタンパク質チロシンキナーゼ活性により伝達される障害、例えば、ヒト悪性疾患および前述の他の障害の治療において使用するための式（I）の化合物および薬学上許容される塩（以後、「活性化合物」と表示する）を提供する。化合物は、特に異常なc-erbB-2活性により引き起こされる障害、例えば、乳癌、卵巣、肺非小細胞(non-small cell)癌、膵臓癌、胃癌および結腸癌の治療のために有用である。

本発明の他の面は、有効量の式（I）の化合物、またはその薬学上許容される塩をヒトまたは動物の患者に投与することを含んでなる、異常なチロシンキナーゼ活性により媒介される疾患に罹ったヒトまたは動物体の治療方法を提供する。

本発明の他の面は、治療において使用するための式（I）の化合物、または薬学上許容される塩の使用を提供する。

本発明の他の面は、悪性腫瘍治療用薬剤の製造における式（I）の化合物、ま

たは薬学上許容される塩の使用を提供する。

本発明の他の面は、アテローム性動脈硬化症、再狭窄または血栓症の治療用薬剤の製造における式(I)の化合物の使用を提供する。

本発明の他の面は、1種または2種以上の式(I)の化合物、または1種または2種以上のその薬学上許容される塩と、1種または2種以上の薬学上許容される担体とを含んでなる医薬処方物を提供する。

本発明の化合物または塩は新しい化学物質として投与することができるが、それらを医薬処方物の形態で提供することが好ましい。

本発明の他の面によれば、少なくとも1種の式(I)の化合物と、1種または2種以上の薬学上許容される担体または賦形剤とを含んでなる医薬処方物が提供される。

医薬処方物は、単位投与量当たり前もって決定した量の活性成分を含有する単位投与形態で提供することができる。このような単位は、治療する症状、投与のルートおよび患者の年齢、体重および症状に依存して、例えば、0.5mg~1g、好ましくは5mg~100mgの式(I)の化合物を含有することができる。

医薬処方物は、任意の適当なルートによる、例えば、経口（経頬または舌下を包含する）、経直腸、局所（経頬、舌下または経皮を包含する）、経膈または非経口（皮下、筋肉内、静脈内または皮内を包含する）のルートによる投与のための適合する。このような処方物は、薬学分野において知られている方法により、例えば、活性成分を1種または2種以上の担体または賦形剤と組み合わせることによって製造することができる。

経口投与に適合した医薬処方物は、個々の単位、例えば、カプセル剤または錠剤；粉剤または顆粒；水性または非水性液体中の溶液または懸濁液；食用泡沫剤または泡；または水中油乳濁液または油中水乳濁液として提供することができる。

経皮投与に適合した医薬処方物は、延長した時間の間受容者の表皮と緊密に接触して止まらせることを意図する個々のパッチとして提供することができる。例

例えば、活性成分は、Pharmaceutical Research, 3(6)、318(1986)に一般に記載されているように、パッチからイオン導入により送出することができる。

局所投与に適合した医薬処方物は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉剤、溶液、パスタ、ゲル、スプレー、エーロゾルまたはオイルとして処方することができる。

眼または他の外部の組織、例えば、口および皮膚の治療のために、処方物は好ましくは局所用軟膏またはクリームとして適用される。軟膏として処方するとき、活性成分はパラフィンまたは水混和性軟膏基剤とともに使用することができる。また、活性成分は水中油クリームまたは油中水基剤とともに処方することができる。

眼への局所投与に適合した医薬処方物は点眼剤を包含し、ここで活性成分は適当な担体、特に水性溶媒の中に溶解または懸濁させる。

口の中への局所投与に適合した医薬処方物は、ロゼンジ、トローチおよび口洗浄液を包含する。

経直腸投与に適合した医薬処方物は、坐剤または浣腸として提供することができる。

担体が固体状物である鼻の投与に適合した医薬処方物は、例えば、20～500ミクロンの範囲の粒度を有する粗い粉剤を包含し、これは鼻の吸込みによる方法において、すなわち、鼻に近接して保持した粉剤の容器から鼻の通路を通して急速に吸入することによって投与される。鼻のスプレーまたは鼻の点滴剤として投与するための、担体が液体である適当な処方物は、活性成分の水性または油性の溶液を包含する。

吸入による投与に適合した医薬処方物は、粒子のダストまたはミストを包含し、これは種々の型の計量した投与量の加圧エーロゾル、ネブライザーまたは注入器により発生させることができる。

経膣投与に適合した医薬処方物は、ベッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、パスタ、泡沫剤またはスプレー処方物として提供することができる。

非経口投与に適合した医薬処方物は、水性および非水性の無菌の注射溶液（こ

れは酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、および意図する受容体の血液と処方物を等張とする溶質を含有することができる）、および非水性の無菌の懸濁液（これは懸濁剤および増粘剤を含むことができる）を包含する。処方物は単位投与または多投与の容器、例えば、密閉したアンプルおよびバイアルで提供することができ、そして、使用直前に無菌の液状担体、例えば、注射水の添加のみを必要とする、凍結乾燥された状態で貯蔵することができる。即時調合注射溶液および懸濁液を無菌の粉末、顆粒および錠剤から調製することができる。

好ましい単位投与形態は、前述したように、1日量または細分投与量、またはその適当な画分の活性成分を含有するものである。

特に前述した成分に加えて、処方物は問題の処方物の型に関してこの分野において慣用の他の成分を含むことができ、例えば、経口投与に適当な処方物は香味剤を含むことができることを理解すべきである。

式(I)の化合物および塩は、下記において証明するように、タンパク質チロシンキナーゼc-e r b B-2酵素の阻害により抗癌活性を有する。したがって、本発明の化合物は、医療において、特にある種のヒト悪性疾患、例えば、乳癌、卵巣癌、肺非小細胞癌、膵臓癌、胃癌および結腸癌の治療において使用されることが確立された。したがって、本発明は、治療的に有効量の本発明の化合物または塩を動物に投与することを含んでなる、動物、例えば、ヒトにおける感受性悪性疾患を治療する方法を提供する。また、医療において使用するための、特に癌の治療において使用するための、本発明の化合物または塩が提供される。

本発明は、また、悪性腫瘍治療用薬剤の製造のための式(I)の化合物またはその塩の使用を提供する。

本発明の化合物または塩を使用する治療を必要とする動物は、通常哺乳動物、例えば、ヒトである。

本発明の化合物または塩の治療的に有効量は、多数の因子、例えば、動物の年齢および体重、治療を必要とする正確な症状およびその重篤度、処方物の特質、および投与のルートに依存し、そして究極的に主治医または獣医師の判断による。しかしながら、新生物の増殖、例えば、結腸癌および乳癌の治療のための本発

明の化合物の有効量は、一般に0.1～100mg/kg受容体（哺乳動物）体重/日の範囲、通常1～10mg/kg体重/日の範囲であろう。したがって、70kgの成体の哺乳動物について、実際の1日量は通常70～700mgであり、そしてこの量は1回/日で投与されるか、またはより通常合計の1日量が同

一であるように多数回（例えば、2、3、4、5または6回）の細分投与量/日で投与されるであろう。本発明の塩の有効量は、化合物それ自体の有効量の比率として決定することができる。

実施例の一般的説明

本発明のある種の態様を実施例によってのみ例示する。例示した化合物について与えられた物理的データは、それらの化合物の割り当てられた構造と一致する。

IRスペクトルはパーキン・エルマー（Perkin Elmer）格子分光光度計またはブルーカー（Bruker）FS66分光光度計で記録した。

¹H NMRスペクトルは、360MHzにおいてブルーカーWM360-NMR分光光度計によるか、または200MHzにおいてブルーカーAC200分光光度計により得た。J値はHzで記載する。

質量スペクトルは、バリアン（Varian）CH5D（EI）、クラトス・コンセプト（Kratos Concept）（EI）またはクラトスMs50（FAB）機により得た。

分析用薄層クロマトグラフィー（tlc）を使用して、単離することができないか、または完全な特性決定のために不安定である過ぎたいくつかの成分を評価し、反応の進行を追跡した。特記しない限り、これはシリカゲル（Merck Silica Gel 60F254）を使用して実施した。

特記しない限り、いくつかの化合物の精製のためのカラムクロマトグラフィーにおいてメルク（Merck）シリカゲル60（Art. 1.09385、230～400メッシュ）、および記載する溶媒系を加圧下に使用した。

ペトロールは40～60℃、または60～80℃において沸騰する留分である石油エーテルを意味する。

エーテルはジエチルエーテルである。

THFはテトラヒドロフランである。

DMFはジメチルホルムアミドである。

DCMはジクロロメタンである。

DMSOはジメチルスルホキシドである。

過酸化水素は30～35重量%の濃度の商業的に入手可能な水溶液である。

用語「4-ヒドロキシキナゾリン」および「キナゾリン-4-(1H)-オン」は、同一構造の異なる互変異性体である。

合成の一般的手順

手順A - アミンおよび4-クロロキナゾリンまたはキノリンの第1の反応法

4-クロロキナゾリンまたは4-クロロキノリン（置換されていてもよい）を2-プロパノール中に懸濁させ、約80℃に加熱した。アミンを添加し、反応が完結したと判定されるまで（例えば、t₁cにより4-クロロ出発物質が残留しないことによって）混合物を還流において加熱し、次いで放冷した。得られる懸濁液を、例えば、アセトンで希釈し、固体状物を濾過により集め、洗浄し、60℃において真空乾燥した。

手順B - 同一の反応のための第2の方法

4-クロロキナゾリンまたは4-クロロキノリン（置換されていてもよい）およびアミンを2-プロパノール中に懸濁させ、加熱還流させた。反応が完結したとき、混合物を放冷した。得られる懸濁液を、例えば、アセトンで希釈し、固体状物を濾過により集め、洗浄し、60℃において真空乾燥した。

手順C - 同一の反応のための第3の方法

4-クロロキナゾリン（置換されていてもよい）およびアミンを2-プロパノール中で混合し、還流下に加熱した。反応が完結したとき、混合物を放冷した。得られる固体状物を濾過により集め、イソプロパノール、イソプロパノール：エーテル（1：1）で洗浄し、最後にエーテルで洗浄した。ジクロロメタン中の得

られた塩酸塩の懸濁液をトリエチルアミンで塩基性とし、得られる溶液を蒸発乾固した。遊離塩基をシリカゲルのクロマトグラフィーによりメタノール/ジクロロメタン混合物を移動相として使用して精製した。

手順D — オキシ塩化リンを使用する4-ヒドロキシキナゾリンの4-クロロキナゾリンへの変換

4-ヒドロキシキナゾリン、オキシ塩化リンおよびトリエチルアミンを還流において窒素雰囲気下に反応させた。過剰の試薬を70℃において真空下に除去し、残留物を沸騰する60～80ペトルールで数回抽出した。一緒にした抽出液を真空下に濃縮した。

手順E — 置換4-ベンジルオキシニトロベンゼンの第1の製造方法

適当に置換した4-ニトロフェノール(15.0 mmol)を、室温において窒素雰囲気下に、乾燥ジメチルホルムアミド(40 ml)中の水素化ナトリウム(0.40 g; 16.5 mmol)の攪拌した懸濁液に少しずつ添加した。水素の発生が止むまで、攪拌を続けた。次いで適当に置換したベンジルハライド(16.0 mmol)を一度に添加し、薄層クロマトグラフィーにより反応が完結したと判定されるまで、混合物を40～90℃において攪拌した。30℃に冷却した後、混合物を攪拌した水/水(100 g)中に注ぎ、沈殿した固体状物を濾過により集め、水で洗浄し、真空乾燥すると、対応する4-ベンジルオキシニトロベンゼンが得られた。生成物をそれ以上精製しないで使用した(特記しない限り)。

手順F — 同一の反応のための第2の方法

適当に置換したベンジルハライドの直後にヨウ化カリウム(1.0 g)を混合物に添加した以外、手順Eに従った。

手順G — 同一の反応のための第3の方法

適当に置換した4-ニトロフェノール(1.0 mmol)、適当に置換したベンジルアルコール(1.2 mmol)およびジシクロヘキシルカーボジイミド(0.227 g; 1.1 mmol)を、t l cにより反応が完結したと判定されるまで、一緒に100～110℃に加熱した。20℃に冷却した後、混合物をジク

ロロメタン (30 ml) 中に溶解し、得られる溶液を 1 M 水性水酸化ナトリウム (3 × 10 ml) で抽出し、乾燥し (Na₂SO₄)、Hyflo およびシリカゲルのパッドを通して濾過し、蒸発乾固した。シリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにより DCM-ヘキサン混合物を溶離剤として使用して精製を実施した。

一般手順 H - 置換ニトロベンゼンの置換アニリンへの還元

メタノール (25 ml) 中の洗浄した (3 × 15 ml のメタノール) ラネーニッケル (Fluka) (0.5 g) および適当に置換したニトロベンゼン (5 mmol) の攪拌した混合物に、窒素雰囲気下に温度を 40 °C 以下に保持しながら、ヒドラジン水和物 (0.75 g; 15 mmol) を滴下した。添加が完結し、窒素の活発な発生が止んだとき、混合物を 50 °C において 20 分間攪拌し、20 °C に冷却し、Hyflo のパッドを通して濾過し、減圧下に蒸発させると、対応する置換アニリンが得られた。生成物をそれ以上精製しないで使用した。

4-クロロキノリンは商業的に入手可能である。

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリンは、6,7-ジメトキシ-4-ヒドロキシキノリン (5.7 g, 27.78 mmol) をオキシ塩化リン (7.6 ml, 81.54 mmol) とトルエン (45 ml) 中の還流において 2 時間反応させることによって製造した。混合物を 50 °C において真空濃縮すると、固体状物が得られ、これを飽和水性炭酸カリウム溶液 (200 ml) および水で洗浄し、60 °C において真空乾燥すると、化合物が灰色固体状物として得られた (6.29 g、定量的) : δ H [²H₆] - DMSO 8.84 (1 H, d, J 5.5, 2-H)、7.79 (1 H, d, J 5.5, 3-H)、7.67 (1 H, s, 8-

H)、7.56 (1 H, s, 5-H)、4.14 (6 H, s, 2 × CH₃)。

4-クロロ-2-メチルキノリン (また、4-クロロキナルジンとして知られている) は商業的に入手可能である。

4-クロロキナゾリンは、4-ヒドロキシキナゾリン (商業的に入手可能) から発表された方法に従い製造した (J.Org.Chem.27,958(1962))。

4-クロロ-6, 7-ジメチルキナゾリンは、3, 4-ジメチル-6-ニトロアニリンから下記のようにして製造した：

4, 5-ジメチル-2-ニトロアニリン（商業的に入手可能）（25.0 g、150.4 mmol）を濃HCl（35 ml）に添加し、加熱還流させた。この溶液を0℃に冷却し、亜硝酸ナトリウムの水溶液（10.42 g、37 ml中の151 mmol）を滴下した。添加が完結した後、スラリーを0℃において45分間攪拌し、次いで水（190 ml）中に溶解したシアン化カリウム（41.66 g、640 mmol）および硫酸銅（37.94 g、152 mmol）の混合物に還流において30分かけて添加した。得られる混合物を熱時濾過し、このようにして得られた固体状物を大過剰量の酢酸エチルで処理した。この溶液を乾燥し、真空濃縮すると、赤色固体状物が得られ、これを酢酸エチル／ペトロール（1：1）で洗浄すると、オレンジ色固体状物が残った。クロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル／シクロヘキサン（勾配溶離、0%～40%）で溶離すると、4, 5-ジメチル-2-ニトロベンズニトリルがオレンジ色固体状物として得られた（9.176 g、35%）； δ H [2 H₆] -DMSO 8.19および7.95（2×1H、2×s、3-H、6-H）、2.41および2.39（2×3H、2×s、2×CH₃）。

4, 5-ジメチル-2-ニトロベンズニトリル（7.225 g、40.54 mmol）をDMSO（35 ml）中に溶解し、0℃に冷却した。炭酸カリウム（0.85 g、6.15 mmol）を添加し、次いで過酸化水素溶液（5.1 ml

1）添加すると、発熱反応が起こり、暗褐色固体状物が形成した。混合物を室温において30分間攪拌し、水で希釈すると、合計体積250 mlが得られ、濾過した。沈澱を水で洗浄し、60℃において真空乾燥すると、4, 5-ジメチル-2-ニトロベンゼンが得られた（7.0 g、89%）； δ H [2 H₆] -DMSO 7.93および7.50（2×1H、2×br s、2×NH）、7.80および7.41（2×1H、2×s、3-H、6-H）、2.39（6H、s、2×CH₃）。

4, 5-ジメチル-2-ニトロベンゼン（7.0 g、36.0 mmol）を硫

酸鉄 (I I) $7\text{H}_2\text{O}$ (150 ml 中の 100 g) に添加し、この懸濁液を加熱還流させた。飽和水性アンモニア溶液 (50 ml) をゆっくり添加し、混合物は黒色となり、それを 15 分間還流において加熱し、放冷した。混合物を濾過し、固体状物を沸騰するエタノールで処理すると、オレンジ色溶液が得られ、これを濃縮すると、オレンジ色固体状物が得られた。これを酢酸エチル中に溶解し、濾過し、濃縮すると、固体状物が得られた。酢酸エチル／ペトロール (1 : 1) で粉砕すると、薄オレンジ色結晶の第 1 バッチが得られた。粉砕からの酢酸エチル／ペトロール溶液を濃縮し、再び粉砕すると、オレンジ色結晶の第 2 バッチが得られた。これらの 2 つのバッチを一緒にし、60℃において乾燥すると、2-アミノ-4, 5-ジメチルベンズアミドが得られた (4.68 g, 79%) ; δH [$^2\text{H}_6$] -DMSO 7.30 (1H, s, 3-H) および 6.49 (1H, s, 6-H)、6.19 (2H, br s, NH_2)、2.10 および 2.08 ($2 \times 3\text{H}$, $2 \times \text{s}$, $2 \times \text{CH}_3$)。

2-アミノ-4, 5-ジメチルベンズアミド (4.0 g, 2.44 mmol) およびギ酸 (15 ml) を混合し、130℃に 4 時間加熱すると、薄オレンジ色溶液が得られた。これを室温に放冷し、アセトンで希釈すると、クリーム色結晶が得られ、これを濾過により集め、アセトン洗浄した。濾液を真空濃縮すると、

黄色固体状物が得られ、これをアセトンで粉砕すると、クリーム色固体状物として生成物の第 2 バッチが得られた。一緒にしたバッチから、6, 7-ジメチル-4-ヒドロキシキナゾリンが得られた (3.58 g, 84%) 融点 254-255℃ ; (実測値 : C, 68.63 ; H, 5.77 N, 15.71。C₁₀H₁₀N₂O についての計算値 : C, 68.95 ; H, 5.79 ; N, 16.08%) ; δH [$^2\text{H}_6$] -DMSO 11.96 (1H, br s, O-H)、7.99 (1H, s, 2-H)、7.89 (1H, s, 8-H)、7.49 (1H, s, 5-H)、2.41 および 2.40 ($2 \times 3\text{H}$, $2 \times \text{s}$, $2 \times \text{CH}_3$) ; m/z (%) 174 (100, M⁺)、159 (58) ; Vmax (KBr ディスク) / cm^{-1} 1684、1662、1618。

6, 7-ジメチル-4-ヒドロキシキナゾリン (0.62 g, 3.56 mmol)

1)、オキシ塩化リン(2.6 ml、27.9 mmol)およびトリエチルアミン(1.1 ml、7.89 mmol)を一緒にし、窒素雰囲気下に3時間加熱還流させた。室温において一夜静置した後、混合物を真空濃縮し、生ずる褐色残留物を酢酸エチルで処理した。混合物を濾過し、濃縮すると、粘着性褐色固体状物が得られた。これをペトルールで処理し、ペトルール溶液を濾過し、濃縮すると、白色結晶質固体状物が得られ、これを60℃において乾燥すると、4-クロロ-6,7-ジメチルキナゾリンが得られた(0.440 g、64%)； δ H [2 H₆] -DMSO 8.74 (1H、s、2-H)、7.94 (1H、s、8-H)、7.61 (1H、s、5-H)、2.39および2.38 (2×3H、2×s、2×CH₃)。

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリンは、欧州特許出願第566 266 A1号(Zeneca Limited)に記載されている手順に従い製造した。この合成ルートは、4-ヒドロキシ-6,7-ジメトキシキナゾリンの製造を包含する。

4-クロロ-6-メトキシキナゾリンは、欧州特許出願第566 226 A1号(Zeneca Limited)に記載されている手順に従い製造した。

4-クロロ-7-メトキシキナゾリンは、欧州特許出願第566 226 A1号(Zeneca Limited)に記載されている手順に従い製造した。

4,7-ジクロロキナゾリンは、欧州特許出願第566 226 A1号(Zeneca Limited)に記載されている手順に従い製造した。

6-アセトキシ-4-クロロキナゾリンは、欧州特許出願第566 226 A1号(Zeneca Limited)に記載されている手順に従い製造した。

7-アセトキシ-4-クロロキナゾリンは、下記のようにして4,7-ジヒドロキシキナゾリンから製造した：

無水酢酸(9 ml、88 mmol)を、DMF(30 ml)中の4,7-ジヒドロキシキナゾリン(Chim. Ther., 2(4), 231-9, 1967に記載されているようにして製造した)(0.900 g、5.6 mmol)およびトリエチルアミン(9 ml、68 mmol)の攪拌した混合物に、10分かけて滴下した。反応混合物を周囲温度において3時間攪拌し、溶媒を真空下に除去した。得られる油状物をトル

エンで粉碎すると、7-アセトキシ-4-ヒドロキシキナゾリンが褐色固体状物として得られた (1.10 g, 99%) ; δH [2H_6] -DMSO 8.15 (1H, s, 2-H)、8.10 (1H, d, 5-H)、7.40 (1H, s, 8-H)、7.29 (1H, d, 6-H)、2.31 (3H, s, CH_3)。

7-アセトキシ-4-ヒドロキシキナゾリン (1.1 g, 5.4 mmol)、トリエチルアミン (3.0 ml, 23 mmol) およびオキシ塩化リン (4.0 ml, 43 mmol) を還流において2時間反応させた。冷却したとき、得られる油状物を5%のトリエチルアミンを含有する沸騰ヘプタンで抽出した。一緒にした抽出液を水性水酸化アンモニウム溶液で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、減圧下に濃縮すると、7-アセトキシ-4-クロロキナゾリンが黄色固体状物として得られた (0.50 g, 42%) ; δH [2H_6] -DMSO 8.20 (1H

s, 2-H)、8.16 (1H, d, 5-H)、7.44 (1H, s, 8-H)、7.31 (1H, d, 6-H)、2.31 (3H, s, CH_3)。

4-クロロ-5-メトキシキナゾリンを下記のようにして1,3-ジニトロベンゼンから製造した:

1,3-ジニトロベンゼン (商業的に入手可能) (25.0 g, 148.7 mmol) をメタノール (375 ml) 中に溶解し、40℃に加熱した。シアン化カリウムの水溶液 (11.5 g, 20 ml 中の176.6 mmol) を添加すると、暗色溶液が得られ、これを40℃において2時間攪拌し、次いで室温において2日間放置した。暗赤色混合物を濾過すると、黒色固体状物が得られた。濾液を水 (3000 ml) で洗浄し、一夜放置し、濾過すると、固体状物がさらに得られた。固体状物を一緒にし、ソクスレー装置中で1.5時間クロロホルムで抽出した。抽出液を濃縮すると、赤色固体状物が得られた。シリカのクロマトグラフィーにかけ、トルエンで抽出すると、6-メトキシ-2-ニトロベンズニトリルが黄色固体状物として得られた (3.6 g, 14%) ; δH [2H_6] -DMSO 7.89-7.94 (2H, m, 3-H, 5-H)、7.72-7.78 (1H, m, 4-H)、4.03 (3H, s, OCH_3)。

6-メトキシ-2-ニトロベンズニトリル (3.6 g、20.2 mmol) を DMSO (25 ml) 中に溶解し、0℃に冷却した。炭酸カリウム (0.425 g、3.08 mmol) を添加し、次いで過酸化水素溶液 (2.6 ml) を添加した。反応混合物を室温において1時間攪拌し、さらに過酸化水素 (3×2.6 ml) を1時間かけて添加すると、オレンジ色溶液が得られた。この混合物を水 (200 ml) 中に注ぐと、白色固体状物が得られた。これを濾過により集め、水で洗浄し、60℃において真空乾燥すると、6-メトキシ-2-ニトロベンズアミド (2.3 g、58%) ; δ H [2 H₆] -DMSO 7.44-7.88 (5 H、m、3-H、4-H、5-H、CONH₂)、3.83 (3 H、s、OCH₃)。

6-メトキシ-2-ニトロベンズアミド (2.2 g、11.2 mmol) を硫酸鉄 (II) 7 H₂O の水溶液 (50 ml 中の 31.5 g) に添加し、懸濁液を加熱還流させた。飽和アンモニア水溶液 (16 ml) をゆっくり添加すると、混合物は黒色となり、それを10分間加熱還流させ、放冷した。混合物を濾過し、固体状物を沸騰エタノールで処理すると、溶液が得られ、これを濃縮すると、白色固体状物が得られた。これを酢酸エチル中に溶解し、濾過し、濃縮すると、2-アミノ-6-メトキシベンズアミドが得られた (1.27 g、68%) ; δ H [2 H₆] -DMSO 7.49 および 7.13 (2×1 H、2×b r s、CONH₂)、7.00 (1 H、t、J 9、4-H)、6.28-6.38 (3 H、m、5-H、NH₂)、6.19 (1 H、d、J 9、3-H)、3.78 (3 H、s、OCH₃)。

2-アミノ-6-メトキシベンズアミド (1.2 g、7.22 mmol) およびギ酸 (10 ml) を混合し、5時間加熱還流させた。過剰のギ酸を真空除去すると、黄色油状物が得られ、これを引っ掻くと結晶化した。結晶をアセトンで粉砕すると、5-メトキシ-4 (1 H) キナゾリノンが白色結晶として得られた (0.720 g、53%) ; δ H [2 H₆] -DMSO 8.15 (1 H、s、N-H)、7.93 (1 H、s、8-H)、7.69 (1 H、t、J 8、7-H)、7.18 (1 H、d、J 9、8-H)、6.99 (1 H、d、J 9、6-H)

、3.88 (3H, s, OCH₃)。

5-メトキシ-4 (1H) キナゾリノン (0.68 g、3.86 mmol)、オキシ塩化リン (2.6 ml、27.9 mmol) およびトリエチルアミン (1.1 ml、7.89 mmol) を一緒にし、窒素雰囲気下に1時間加熱還流させた。混合物を真空濃縮し、得られる褐色残留物を熱ヘプタ (×4) で抽出した。ペトルール溶液を濃縮すると、黄色固体状物が得られ、これを60℃において真空乾

燥すると、4-クロロ-5-メトキシキナゾリン (0.210 g、28%) が得られ、これをそれ以上精製しないで使用した (下記を参照のこと)。

4-クロロ-5, 6-ジメトキシキナゾリンを下記のようにして5, 6-ジメトキシ-2-ニトロベンゾニトリルから製造した:

0℃においてDMSO (20 ml) 中の5, 6-ジメトキシ-2-ニトロベンゾニトリル (2.2 g、10.6 ml、J. Med. Chem. 30, 1421-1426, 1987) に、炭酸カリウム (0.3 g、2.2 mmol) および過酸化水素 (5 ml、30%)。反応混合物をこの温度において15分間攪拌し、DMSOを減圧下に除去した。残留物を酢酸エチル中に溶解し、濾過し、濾液を真空下に濃縮した。酢酸エチル/エーテルで粉砕すると、5, 6-ジメトキシ-2-ニトロベンズアミドがオレンジ色固体状物として得られた (1.22 g、51%) ; δ H [²H₆] -DMSO 7.98 (1H, d)、7.78 (1H, b, CONH)、7.50 (1H, b, CONH)、7.25 (1H, d)、3.94 (3H, s)、3.77 (3H, s)。

5, 6-ジメトキシ-2-ニトロベンズアミド (1.2 g、5.3 mmol) を水 (25 ml) 中の硫酸第一鉄の沸騰溶液に添加し、溶液を加熱還流させた。次いで0.880アンモニア (15 ml) を添加し、混合物を5分間還流させ、次いで放冷した。冷反応混合物を濾過し、残留物を熱エタノールで抽出した。エタノール抽出液を真空下に濃縮し、酢酸エチル中に溶解し、濾過した。濾液を真空下に濃縮すると、5, 6-ジメトキシアントラニルアミドが褐色油状物として得られ、これは放置すると、結晶化した。(1.0 g、96%)。

5, 6-ジメトキシアントラニルアミド (1.2 g、6.1 mmol) およびギ酸 (10 ml) を還流において5時間反応させた。過剰のギ酸を真空除去し、残留油をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーにかけ、メタノール/クロロホルム勾配 (0~4%のメタノール) で抽出すると、5, 6-ジメトキシ-4-

-ヒドロキシキナゾリンが灰色固体状物として得られた (600 mg、48%) ; δH [2H_6] -DMSO 11.79 (1H、br、OH)、7.85 (1H、s、2-H)、7.58 (1H、d)、7.40 (1H、d)、3.86 (3H、s)、3.76 (3H、s)。

5, 6-ジメトキシ-4-ヒドロキシキナゾリン (550 mg、2.7 mmol)、オキシ塩化リン (2 ml、21.5 mmol) およびトリエチルアミン (1 ml、7.2 mmol) を手順Dに従い30分間反応させると、4-クロロ-5, 6-ジメトキシキナゾリンが黄色結晶質固体状物として得られ (400 mg、67%)、これをそれ以上精製しないで使用した (下記を参照のこと)。

4-クロロ-6-フルオロキナゾリン を下記のようにして4-フルオロアントラニル酸から製造した：

5-フルオロアントラニル酸 (Aldrich) (1.0 g、6.4 mmol) およびホルムアミジンアセテート (2 g、19 mmol) を氷酢酸 (10 ml) 中で還流において1.5時間反応させた。反応混合物を真空下に濃縮し、水を添加すると、沈澱が形成した。これを濾過により集め、60℃において真空下に乾燥すると、6-フルオロ-4-ヒドロキシキナゾリンが灰色固体状物として得られた (0.770 g、73%) ; δH [2H_6] -DMSO 12.20 (1H、br、OH)、8.09 (1H、s、2-H)、7.83-7.62 (3H、m、5-H、7-H、8-H)。

6-フルオロ-4-ヒドロキシキナゾリン (0.580 g、3.5 mmol)、オキシ塩化リン (2.6 ml、28 mmol) およびトリエチルアミン (1.4 ml、10 mmol) を手順Dに従い2時間反応させた。固体状物を沸騰60~80ペトルール中に再抽出し、熱時濾過し、濾液を真空下に濃縮すると、4-クロロ-6-フルオロキナゾリンが白色固体状物として得られた (0.365 g

、57%)。

4-クロロ-7-フルオロキナゾリン

7-フルオロ-4-ヒドロキシキナゾリン (欧州特許第94305195.3号) (0.500 g、3.0 mmol)、オキシ塩化リン (2.3 ml、25 mmol) およびトリエチルアミン (1.2 ml、8.60 mmol) を手順Dに従い2時間反応させた。固体状物を沸騰60~80ペトルール中に再抽出し、熱時濾過し、濾液を真空下に濃縮すると、4-クロロ-7-フルオロキナゾリンが白色固体状物として得られた (0.550 g、100%)。

4,5-ジクロロキナゾリン

5-クロロ-4-ヒドロキシキナゾリン (J.Org.Chem.141-148, 1951に従い製造した) (0.640 g、3.5 mmol)、オキシ塩化リン (2.6 ml、28 mmol) およびトリエチルアミン (1.4 ml、10 mmol) を手順Dに従い2時間反応させると、4,5-ジクロロキナゾリンがクリーム色固体状物として得られ (0.500 g、71%)、これはそれ以上の特性決定しなかった。

4,6-ジクロロキナゾリン

6-クロロ-4-ヒドロキシキナゾリン (J.Org.Chem.141-148, 1951に従い製造した) (0.640 g、3.5 mmol)、オキシ塩化リン (2.6 ml、28 mmol) およびトリエチルアミン (1.1 ml、7.9 mmol) を還流において窒素雰囲気下に3.5時間反応させた。過剰の試薬を70℃において真空除去し、反応混合物を酢酸エチル (250 ml) で抽出した。ペトルール (250 ml) を抽出液に添加し、溶液を分離した褐色油状物からデカンテーションした。デカンテーションした溶液を真空下に濃縮すると、4,6-ジクロロキナゾリンが白色固体状物として得られた (0.540 g、77%) ; δ H [2 H₆] - DMSO 8.43 (1H、s、2-H)、8.07 (1H、s、5-H)、7.39 (1H、d、7-H)、7.78 (1H、d、8-H)。

4,6,7-トリクロロキナゾリン

6,7-ジクロロ-4-ヒドロキシキナゾリン (J.Org.Chem.149-156, 1951に

従い製造した) (0.140 g、0.65 mmol)、オキシ塩化リン (0.5 ml、5.4 mmol) およびトリエチルアミン (0.2 ml、1.4 mmol) を手順Dに従い1.5時間反応させると、4, 6, 7-トリクロロキナゾリンが黄色固体状物として得られた (0.070 mg、46%)。

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン

6-ブロモ-4-ヒドロキシキナゾリン (Maybridge Chemicals) (2.25 g; 10 mmol) を、トリエチルアミン (3 ml) および塩化ホスホリル (7 ml) の混合物に室温において添加した。3時間加熱還流させた後、黄褐色混合物を50℃に冷却し、減圧下に蒸発乾固した。黄褐色残留物を酢酸エチル (200 ml) 中に溶解し、溶液を水 (3×100 ml) および5%の炭酸水素カリウム水溶液 (2×100 ml) で洗浄した。乾燥 (Na_2SO_4) した後、酢酸エチル溶液を木炭 (1 g) で処理し、濾過し、蒸発乾固した。薄黄褐色固体状物 (2.5 g) を沸騰トルエン中に溶解した。0℃において静置した後、析出した固体状物を濾過により集め、ヘキサンで洗浄し、乾燥すると、生成物が淡黄色針状結晶として得られた (1.68 g、69%) 融点166-167℃; (実測値: C、39.64; H、1.62; N、11.47。C₈H₄BrClN₂についての計算値: C、39.42; H、1.64; N、11.50; tlc (酢酸エチル) Rf 0.59。

4-クロロ-6-ヨードキナゾリンを下記のようにして5-ヨードアントラニル酸から製造した:

5-ヨードアントラニル酸 (Aldrich) (5.0 g、19 mmol) およびホルムアミジンアセテート (10 g、96 mmol) を、氷酢酸 (40 ml) 中で還流において2時間反応させた。反応混合物真空下に濃縮し、水を添加して沈澱

を形成させた。これを濾過により集め、60℃において真空下に乾燥すると、4-ヒドロキシ-6-ヨードキナゾリンが褐色固体状物として得られた (4.5 g、87%); δ H [²H₆] -DMSO 12.32 (1H、b、OH)、8.40 (1H、s、2-H)、8.10 (2H、m、5-H、7-H)、7.46 (1H、d、8-H)。

4-ヒドロキシ-6-ヨードキナゾリン (1.9 g、7.0 mmol)、オキシ塩化リン (5.2 ml、56 mmol) およびトリエチルアミン (2.8 ml、20 mmol) を手順Dに従い2.5時間反応させると、4-クロロ-6-ヨードキナゾリンが黄色固体状物として得られた (81.0 mg、40%)、これをそれ以上精製しないで使用した。

4-クロロ-6-トリフルオロメトキシキナゾリン

4-ヒドロキシ-6-トリフルオロメトキシキナゾリン (Maybridge) (0.500 g、2.2 mmol)、オキシ塩化リン (1.6 ml、17 mmol) およびトリエチルアミン (0.7 ml、5.0 mmol) を手順Dに従い1.5時間反応させると、4-クロロ-6-トリフルオロメトキシキナゾリンが無色油状物として得られた (0.380 g、70%)、これをそれ以上精製しないで使用した。

4-クロロ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン を下記のようにして2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズニトリルから製造した：

2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル (Aldrich) (1.0 g、4.63 mmol) をDMSO (2.5 ml) 中に溶解し、0℃に冷却し、過酸化水素溶液 (30%、3 ml) で処理し、次いで炭酸カリウム (0.125 g、0.9 mmol) で処理した。反応混合物をの温度において1時間攪拌すると、沈澱が得られた。これを濾過により集め、60℃において真空下に乾燥すると、2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミドが黄色

固体状物として得られた (910 mg、84%) ; δ H [2 H₆] -DMSO 8.38 (1H、s、3-H)、8.26-8.07 (2H、m、5-H、CONH)、7.85 (1H、d、6-H)、7.31 (1H、b、CONH)。

2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド (0.900 g、3.8 mmol) を水 (100 ml) 中の硫酸第一鉄7H₂O (7 g) の沸騰溶液に添加し、この溶液を30分間加熱還流させた。次いで0.880アンモニア (15 ml) を添加し、20分間加熱した。冷却した反応混合物を濾過し、残留物を熱エタノールで抽出した。エタノール抽出液を真空下に濃縮し、残留物をで洗浄

し、60℃において真空乾燥すると、4-(トリフルオロメチル)アントラニルアミドが黄色固体状物として得られた(300mg、38%)； δH [2H_6] - DMSO 7.81 (1H、b、CONH)、7.69 (1H、d)、7.27 (1H、b、CONH)、7.00 (1H、s、3-H)、6.81 (2H、s、NH₂)、6.73 (1H、d)。

4-(トリフルオロメチル)アントラニルアミド(0.150g、0.73mmol)を、ギ酸(0.5ml、13mmol)と還流において2.5時間反応させた。冷却した後、反応混合物をアセトンで希釈し、生ずる沈澱を濾過により集め、アセトンで洗浄すると、4-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリンが灰色固体状物として得られた(0.120g、76%)； δH [2H_6] - DMSO 12.43 (1H、b、OH)、8.31 (1H、d、5-H)、8.20 (1H、s、2-H)、7.95 (1H、s、8-H)、7.80 (1H、d、6-H)。

4-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン(0.120g、0.56mmol)、オキシ塩化リン(0.5ml、5.4mmol)およびトリエチルアミン(0.25ml、1.8mmol)を還流において窒素雰囲気下に2.5時間反応させた。過剰の試薬を70℃において真空除去した。残留物を

5%のトリエチルアミンを含有する沸騰ヘプタン(250ml)で抽出した。抽出液を放冷し、塩化アンモニウム水溶液および水で洗浄した。有機相を乾燥し(MgSO₄)、真空下に濃縮すると、4-クロロ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリンが黄色固体状物として得られた(0.100g、77%)； δH [2H_6] - DMSO 8.30 (2H、m、2-H、5-H)、7.98 (1H、s、8-H)、7.80 (1H、d、6-H)。

4-クロロ-6-ニトロキナゾリンを下記のようにして5-ニトロアントラニル酸から製造した：

氷酢酸(100ml)中の5-ニトロアントラニル酸(Aldrich)(15g、82mmol)およびホルムアミジンアセテート(30g、288mmol)を4時間加熱還流させた。反応混合物を真空下に濃縮し、次いで水で希釈した。形

成した沈澱を濾過し、60℃において乾燥すると、4-ヒドロキシ-6-ニトロキナゾリンが黄色固体状物として得られた(11.7g、74%)； $\delta H [^2H_6] - DMSO$ 12.64 (1H、b、OH)、8.80 (1H、s、5-H)、8.53 (1H、d、7-H)、8.29 (1H、s、2-H)、7.85 (1H、d、8-H)。

4-ヒドロキシ-6-ニトロキナゾリン(0.680g、3.6mmol)、オキシ塩化リン(2.6ml、28mmol)およびトリエチルアミン(1.1ml、7.9mmol)を手順Dに従い2時間反応させると、4-クロロ-6-ニトロキナゾリンが黄色結晶質固体状物として得られた(0.290g、39%)； $\delta H [^2H_6] - DMSO$ 8.80 (1H、s、5-H)、8.55 (1H、d、7-H)、8.35 (1H、s、2-H)、7.87 (1H、d、8-H)。

4-クロロ-7-ニトロキナゾリン

7-ニトロ-4-ヒドロキシキナゾリン(J.Org.Chem.141-148、1951に従い製造した)(3.1g、16mmol)、オキシ塩化リン(12ml、130mmol)

およびトリエチルアミン(6ml、43mmol)を手順Dに従い2時間反応させた。60-80ペトルールから再結晶化させ、40℃において乾燥すると、4-クロロ-7-ニトロキナゾリンがオレンジ色固体状物として得られた(0.940g、28%)、これをそれ以上精製しないで使用した。

4-クロロ-6-メチルチオキナゾリンを下記のようにして5-メチルチオアントラニル酸から製造した：

5-メチルチオアントラニル酸(J.Med.Chem.26、420-425、1983)(1.0g、5.5mmol)およびホルムアミド(6ml、150mmol)を還流において1時間反応させた。水を添加し、生ずる沈澱を濾過により集め、60℃において真空下に乾燥すると、4-ヒドロキシ-6-メチルチオキナゾリンが灰色固体状物として得られた(1.0g、95%)； $\delta H [^2H_6] - DMSO$ 12.11 (1H、b、OH)、8.01 (1H、s、2-H)、7.88 (1H、s、5-H)、7.70 (1H、d、7-H)、7.60 (1H、d、8-H)、2

. 55 (3 H, s, CH₃)。

4-ヒドロキシ-6-メチルチオキナゾリン (1.0 g, 5.2 mmol)、
オキシ塩化リン (1.0 g, 5.2 mmol) およびトリエチルアミン (4.0
ml, 43 mmol) を手順Dに従い30分間反応させると、4-クロロ-6-
メチルチオキナゾリンが黄色固体状物として得られた (5.80 g, 53%)。

4-クロロ-6, 7-ジエトキシキナゾリン

4-クロロ-6, 7-ジエトキシキナゾリンは、下記のようにしてメチル2-
アミノ-4, 5-ジエトキシベンゾエートから製造した：

メチル2-アミノ-4, 5-ジエトキシベンゾエート (Salor via Aldrich)
(2.27 g; 9.5 mmol)、ホルムアミジンアセテート (6.8 g; 65
mmol) および氷酢酸 (38 ml) の混合物を窒素雰囲気下に5時間加熱還流
させた。この熱混合物を氷 (110 g) 上に注ぎ、薄黄褐色溶液を0℃において

18時間放置した。形成した灰色固体状物を濾過により集め、冷水で洗浄し、乾
燥すると、6, 7-ジエトキシ-4-ヒドロキシキナゾリンヘミアセテート (1
.82 g, 82%) 融点253-255℃; (実測値: C, 59.00; H, 5
.97; N, 10.68。C₁₂H₁₄N₂O₃ · 0.5 CH₃CO₂Hについての計算
値: C, 59.09; H, 6.06; N, 10.60); t_{lc} (酢酸エチル)
R_f 0.13。

6, 7-ジエトキシ-4-ヒドロキシキナゾリンヘミアセテート (2.64 g
; 10 mmol)、塩化チオニル (25 ml) およびジメチルホルムアミド (3
滴) の混合物を窒素雰囲気下に4時間加熱還流させ、30℃に冷却し、真空蒸発
させた。黄褐色残留物を酢酸エチル (50 ml) 中に溶解し、溶液を5%炭酸水
素カリウム水溶液 (3×20 ml) および水 (2×20 ml) で洗浄し、乾燥し
(Na₂SO₄)、濾過し、蒸発乾固すると、黄褐色固体状物が得られた (2.6
1 g)。酢酸エチル中の30%シクロヘキサンから再結晶化させると、4-クロ
ロ-6, 7-ジエトキシキナゾリン (1.77 g, 70%) が薄黄色黄褐色針状
結晶として得られた、融点140-141℃; (実測値: C, 56.96; H,
5.13; N, 10.85。C₁₂H₁₃ClN₂O₂についての計算値: C, 57.

0.3; N, 5.15; N, 11.09); tlc (酢酸エチル) Rf 0.49。

4-クロロ-6, 7-メチレンジオキシキナゾリン

4-クロロ-6, 7-メチレンジオキシキナゾリンは、下記のようにしてメチル2-ニトロピペロナルから製造した:

水(100ml)中の硝酸銀(6.64g; 40mmol)の溶液を10M水酸化ナトリウム(6ml; 60mmol)で処理することによって、酸化銀の懸濁液を調製した。酸化銀をよく攪拌した懸濁液に、エタノール(100ml)中の2-ニトロピペロナル(Aldrich)(4.0g; 20mmol)の熱(70℃)を添加した。添加が完結したとき、混合物を40℃において3時間、次いで

90℃において10分間激しく攪拌した。金属の銀を濾過により除去し、黄褐色濾液を2/3の体積に蒸発させ、10℃に冷却し、50%硫酸で酸性化(pH 1)した。0℃において数時間放置すると、黄色プリズムが析出した。2-ニトロ-4, 5-メチレンジオキシ安息香酸を濾過により集め、冷水で洗浄し、黄色結晶質固体状物が得られた(3.64g, 86%)融点170-171℃; (実測値: C, 44.77; H, 2.35; N, 6.27。C₈H₅NO₆・0.25H₂Oについての計算値: C, 44.56; H, 2.55; N, 6.49); tlc (酢酸エチル) Rf 0.10。

2-ニトロ-4, 5-メチレンジオキシ安息香酸(3.64g; 17.25mmol)、塩化チオニル(7ml)および乾燥クロロホルム(40ml)の混合物を45分間加熱還流させ、真空下に蒸発乾固すると、2-ニトロ-4, 5-メチレンジオキシベンゾイルクロライドが黄褐色油状物として得られた。2-ニトロ-4, 5-メチレンジオキシベンゾイルクロライドを乾燥メタノール(40ml)で処理し、混合物を18℃において24時間攪拌し、次いで0℃において18時間放置した。砂色固体状物を濾過により集め、冷(-10℃)メタノールで洗浄し、乾燥すると、メチル2-ニトロ-4, 5-メチレンジオキシベンゾエートが得られた(3.48g, 88%)融点101-102℃; (実測値: C, 48.03; H, 3.21; N, 6.13。C₉H₇NO₆についての計算値: C, 48.00; H, 3.11; N, 6.22); tlc (酢酸エチル) Rf 0.6

0。

メタノール (50 ml) 中のメチル 2-ニトロ-4, 5-メチレンジオキシベンゾエート (1.125 g; 5.0 mmol) および 10% 炭素担持パラジウム (0.25 g) の混合物を、336 ml の水素が吸収されてしまうまで、室温において加圧下に水素化した。触媒を濾過により除去し、濾液をもとの体積の 1/4 に蒸発させた。放置すると、無色のプリズムが析出した。メチル 2-アミ

ノ-4, 5-メチレンジオキシベンゾエートを濾過により集め、冷 (-5℃) メタノールで洗浄し、乾燥すると、無色の固体状物が得られた (0.930 g、95%) 融点 103-104℃; (実測値: C、55.13; H、4.42; N、7.09。C₉H₉N₂O₄ についての計算値: C、55.38; H、4.61; N、7.18); tlc (酢酸エチル) Rf 0.62。

メチル 2-アミノ-4, 5-メチレンジオキシベンゾエートメチル (1.24 g; 6.33 mmol)、ホルムアミジンアセテート (4.5 g; 43.3 mmol) および氷酢酸 (25 ml) の混合物を 6.5 時間加熱還流させた。この熱混合物を砕氷 (70 g) 上に注いで生成物を沈澱させ、これを濾過により集め、水で洗浄し、2 M 水性水酸化ナトリウム溶液 (5 ml) 中に溶解した。少量の不溶性物質を濾過により除去し、麦蘗色溶液を酢酸で酸性化 (pH 3) した。析出した灰色プリズムを濾過により集め、水で洗浄し、乾燥すると、4-ヒドロキシ-6, 7-メチレンジオキシキナゾリンヘミアセテートが薄灰色粉末状物として得られた (1.06 g、88%) 融点 311-314℃ (分解); (実測値: C、54.31; H、3.71; N、12.66。C₉H₆N₂O₃ · 0.5 CH₃CO₂H についての計算値: C、54.54; H、3.63; N、12.72); tlc (10% メタノール-酢酸エチル) Rf 0.42。

4-ヒドロキシ-6, 7-メチレンジオキシキナゾリンヘミアセテート (1.10 g; 5.0 mmol)、塩化チオニル (12.5 ml) およびジメチルホルムアミド (2 滴) の混合物を窒素雰囲気下に 4.5 時間加熱還流させ、40℃ に冷却し、真空蒸発させた。黄色残留物を酢酸エチル (20 ml) とともにさらに 2 回蒸発させ、次いで冷 (-5℃) エチルアミノ中に懸濁させた。激しく攪拌し

た懸濁液を冷(0℃)5%炭酸水素カリウム水溶液(20ml)で処理し、固体状物が残留しないとき、相が分離した。有機層を冷5%炭酸水素カリウム(2×20ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発乾固した。薄黄色

残留物を30%シクロヘキサン-酢酸エチルから再結晶化させると、4-クロロ-6,7-メチレンジオキシキナゾリンが微細な非常に薄い黄色針状結晶として得られた(1.01g、90%)融点167-168℃;(実測値:C、51.76;H、2.29;N、13.59。C₈H₅ClN₂O₂についての計算値:C、51.80;N、2.40;N、13.43);tlc(酢酸エチル)Rf0.54。

4-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン

4-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリンは、下記のようにして2-アミノ-4,5-ジメトキシ安息香酸から製造した:

2-アミノ-4,5-ジメトキシ安息香酸(3.94g;20mmol)およびチオアセトアミド(2.25g;30mmol)の混合物を140~145℃において2.5時間加熱し、次いで155-160℃において30分間加熱した。冷却した後、暗色の塊を水(30ml)で処理し、混合物を1時間攪拌した。沈殿した固体状物を濾過し、5%重炭酸カリウム水溶液および水で洗浄し、65℃において真空乾燥した。酢酸から再結晶化させると、4-ヒドロキシ-6,7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリンが薄灰色板状物質として得られた(3.32g、76%)融点308-310℃(300℃において昇華する);(実測値:C、59.88;H、5.48;N、12.49。C₁₁H₁₂N₂O₃についての計算値:C、60.00;H、5.45;N、12.73);tlc(酢酸エチル中の10%メタノール)Rf0.36。

4-ヒドロキシ-6,7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン(1.10g;5.0mmol)、塩化チオニル(12.5ml)およびジメチルホルムアミド(2滴)の混合物を窒素雰囲気下に7.5時間加熱還流させた。混合物を蒸発乾固し、薄黄色残留物を冷(-2℃)酢酸エチル(50ml)中に懸濁させ、冷(0℃)5%重炭酸カリウム水溶液(30ml)で処理した。固体状物が残留し

なくなるまで、激しく攪拌した後、相が分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させると、淡黄色固体状物が得られた (1.10 g)。30% シクロヘキサン-酢酸エチルから再結晶化させると、生成物 (0.920 g; 77%) が微細なクリーム色針状結晶として得られた、融点 175–177°C; (実測値: C、55.25; H、4.76; N、11.59。C₁₁H₁₁ClN₂O₂ についての計算値: C、55.34; H、4.61; N、11.72); tlc (酢酸エチル) R_f 0.40。

他の中間体の合成を関係する実施例とともに記載する。中間体が商業的に入手可能である場合、供給会社の名称を括弧内に記載する。3-フェノキシアニリンおよび4-フェノキシアニリンはアルドリッチ (Aldrich) から入手可能である。4-ベンジルオキシアニリンは塩酸塩として得られたアルドリッチから入手可能である; この塩を炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、混合物を酢酸エチルで抽出する; 有機溶液を乾燥し (MgSO₄)、濃縮すると、下記式が褐色固体状物として得られ、これをそれ以上精製しないで使用する。

実施例

実施例 1

4-(3-フェノキシアニリン)キノリン塩酸塩

4-クロロキノリン (0.280 g、1.72 mmol) および3-フェノキシアニリン (0.317 g、1.72 mmol) を、手順Aに従い2-プロパノール (8 ml) 中で3時間反応させた。このようにして得られた黄色結晶質固体状物を2-プロパノールから再結晶化させると、生成物が黄色結晶として得られた、融点 218°C; (実測値: C、71.67; H、4.73; N、8.24; Cl、12.06。C₂₁H₁₆N₂O · 1.15 HCl についての計算値: C、71.19; H、4.88; N、7.91; Cl、11.51); δ H [²H₆] - DMSO 10.85 (1H、br s、NH)、8.71 (1H、d、J 8、2-H)、8.55 (1H、d、J 6.5、8-H)、8.00–8.06 (2H、m、5-H、7-H)、7.75–7.85 (1H、m、6-H)、7.58 (1H、t、J 8、5'-H)、7.45 (2H、t、J 7.5、3"-H、

5" -H)、7.01-7.30 (6H、m、2' -H、4' -H、6' -H、2" -H、4" -H、6" -H)、6.94 (1H、d、J 8.5、3-H) ;
m/z (%) 313 (100、M+1')。

実施例 2

6, 7-ジメトキシ-4-(3-フェノキシアニリノ)キノリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキノリン (0.300g、1.34mmol) および3-フェノキシアニリン (0.322g、1.74mmol) を、手順Bに従いDMF (6ml) 中で4.5時間140℃において反応させた。生成物はこのようにしてクリーム色固体状物として得られた (0.360g、66%) 融点248℃; (実測値: C、67.69; H、5.22; N、6.81。C₂₃H₂₀N₂O₃・HCl についての計算値: C、67.70; H、5.18; N、6.86%) ; δH [²H₆] -DMSO 10.75 (1H、br s、NH) ; 8.34 (1H、d、J 7、2-H)、8.19 (1H、s、8-H)、7.50-7.58 (2H、m、5-H、5'-H)、7.39-7.49 (2H、t、J 8、3" -H、5" -H)、6.95-7.30 (6H、m、2' -H、4' -H、6' -H、2" -H、4" -H、6" -H)、6.83 (1H、d、J 8.5、3-H)、4.02および3.99 (2×3H、2×s、2×OCH₃) ; m/z (%) 373 (100、M+1')。

実施例 3

4-(4-フェノキシアニリノ)キノリン塩酸塩

4-クロロキノリン (0.110g、0.672mmol) および4-フェノキシアニリン (0.125g、0.675mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (4ml) 中で2.5時間反応させた。このようにして得られた生成物を60℃において乾燥すると、生成物が得られた (0.200g、84%) 融点216-218℃; (実測値: C、71.21; H、4.48; N、7.66。C₂₁H₁₆N₂O・HCl・0.3H₂O についての計算値: C、71.20; H、5.01; N、7.91%) ; δH [²H₆] -DMSO 14.69 (1H、br s、HCl)、11.01 (1H、br s、NH)、8.87 (1H

、d、J 9、2-H)、8.52 (1H、d、J 8、8-H)、7.98-8.19 (2H、m、5-H、7-H)、7.82 (1H、t、J 8、6-H)、7.40-7.58 (4H、m、2'-H、6'-H、3''-H、5''-H)、7.08-7.27 (5H、m、3'-H、5'-H、2''-H、4''-H、6''-H)、6.78 (1H、d、J 8、3-H) ; m/z (%) 312 (100、 M^+) ; ν_{\max} (KBrディスク) / cm^{-1} 1614、1591、1539、1499、1450、1244、1223。

実施例 4

6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェノキシアニリノ)キノリン塩酸塩

6, 7-ジメトキシ-4-クロロキノリン (0.150 g、0.671 mmol) および 4-フェノキシアニリン (0.250 g、1.35 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (4 ml) 中で 1.5 時間反応させた。このようにして得られた黄色結晶質固体状物を 60℃において乾燥すると、生成物が得られた (0.210 g、74%) 融点 226-229℃ (分解) ; (実測値 : C、65.35 ; H、5.02 ; N、6.53。 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ についての計算値 : C、65.40 ; H、5.37 ; N、6.63%) ; δ H [$^2\text{H}_6$] -DMSO 10.49 (1H、br s、NH)、8.31 (1H、d、J 7、2-H)、8.11 (1H、s、8-H)、7.39-7.50 (5H、m、5-H、2'-H、6'-H、3''-H、5''-H)、7.13-7.

25 (3H、m、2''-H、4''-H、6''-H)、7.09 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、6.70 (1H、d、J 7、3-H)、3.99 および 3.97 (2×3H、2×s、2×OCH₃) ; m/z (%) 372 (100、 M^+) ; ν_{\max} (KBrディスク) / cm^{-1} 1603、1504、1487、1471、1230。

実施例 5

4-(3-ベンジルオキシアニリノ)キノリン塩酸塩

4-クロロキノリン (0.280 g、1.72 mmol) および 3-ベンジル

オキシアニリン (0.338 g、1.72 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (8 ml) 中で3時間反応させた。2-プロパノールから再結晶化させると、生成物が黄色結晶質固体状物として得られた (0.128 g、18%) 融点237℃; (実測値: C、63.63; H、4.38; N、6.63; Cl、12.76。C₂₂H₁₈N₂O · 1.5 HCl · 2 H₂O についての計算値: C、63.19; H、5.86; N、6.70; Cl、12.74%) ; δ H [²H₆] -DMSO 10.94 (1H、br s、NH)、8.80 (1H、d、J 9、8-H)、8.51 (1H、d、J 6、2-H)、7.97-8.15 (2H、m、5-H、7-H)、7.83 (1H、t、J 7.5、6-H)、7.30-7.60 (6H、m、5'-H、5×PhH)、7.13-7.23 (3H、m、2'-H、4'-H、6'-H)、6.34 (1H、d、J 6、3-H)、5.19 (2H、s、CH₂) ; m/z (%) 326 (99、M⁺)、91 (100)。

実施例 6

4-(4-ベンジルオキシアニリン)キノリン塩酸塩

4-クロロキノリン (0.100 g、0.611 mmol) および4-ベンジルオキシアニリン (0.120 g、0.603 mmol) を、手順Aに従い2-プロパノール (4 ml) 中で3時間反応させた。このようにして得られた黄色固体状物は生成物であった (0.180 g、82%)。一部分を熱2-プロパノールから再結晶化させると、黄色結晶質固体状物が得られた、融点250-252℃; (実測値: C、72.47; H、5.35; N、7.57。C₂₂H₁₈N₂O · HCl についての計算値: C、72.82; H、5.28; N、7.72%) ; δ H [²H₆] -DMSO 10.89 (1H、br s、NH)、8.79 (1H、d、J 9、8-H)、8.49 (1H、d、J 7、2-H)、7.99-8.13 (2H、m、5-H、7-H)、7.80 (1H、t、J 7.5、6-H)、7.42-7.53 (7H、m、2'-H、6'-H、5×PhH)、7.22 (2H、d、J 9、3'-H) 5'-H)、6.18 (1H、d、J 7、3-H)、5.19 (2H、s、CH₂) ; m/z (%) 326 (26、M⁺)、

235 (100)、88 (39) ; ν_{\max} (KBrディスク) / cm^{-1} 1618、1601、1543、1508、1227。

実施例 7

4-(4-ベンジルオキシアニリン)-6,7-ジメトキシキノリン塩酸塩

6,7-ジメトキシ-4-クロロキノリン (0.500 g、2.24 mmol) および 4-ベンジルオキシキノリン (0.450 g、2.26 mmol) を、手順Aに従い 2-プロパノール (10 ml) 中で 4 時間反応させたが、TLC は残留する出発物質をまだ示した。さらに 4-ベンジルオキシアニリン (0.450 g、2.26 mmol) を添加し、混合物を 1 時間加熱還流させた。このようにして得られた黄色結晶質固体状物を 60℃において乾燥すると、生成物が得られた (0.290 g、31%) 融点 245-248℃ (分解) ; (実測値: C、68.03; H、5.45; N、6.57。C₂₄H₂₂N₂O₃ · HCl についての計算値: C、68.16; H、5.48; N、6.62%) ; δ H [²H₆] - DMSO-d₆ 10.64 (1H、br s、NH)、8.30 (1H、d、J 6、2-H)、8.18 (1H、s、8-H)、7.30-7.55 (8H、m、5-H、

2'-H、6'-H、5×PhH)、7.18 (2H、d、J 9.5、3'-H、5'-H)、6.59 (1H、d、J 6、3-H)、5.19 (2H、s、CH₂)、4.01 および 3.99 (2×3H、2×s、2×OCH₃) ; m/z (%) 387 (100、M+1⁺) ; ν_{\max} (KBrディスク) / cm^{-1} 1580、1232。

実施例 8

5-クロロ-2-[2-メチル-4-(4-キノリルアミノ)フェニル]イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩

4-クロロキノリン (0.380 g、2.33 mmol) および N-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-4-クロロフタルイミド (0.668 g、2.33 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (16 ml) 中で 6 時間反応させた。このようにして得られた固体状物をシリカのクロマトグラフィーにより精

製し、クロロホルム／メタノール（9：1）で溶離すると、生成物が黄色結晶として得られた、融点278℃；（実測値：C、64.20；H、4.00；N、9.11。C₂₄H₁₆N₃O₂Cl·HClにいての計算値：C、64.01；H、3.80；N、9.33%）； δ H [²H₆] -DMSO 9.10（1H、br s、NH）、8.55（1H、d、J 5.5、2" -H）、8.40（1H、d、J 7.5、8" -H）、7.88-8.10（4H、m、3-H、6-H、7-H、5" -H）、7.75（1H、t、J 7.5、7" -H）、7.59（1H、t、7.5、6" -H）、7.30-7.45（3H、m、3' -H、5' -H、6' -H）、7.14（1H、d、J 5.5、3" -H）、2.15（3H、s、CH₃）；m/z（%）414（100、M+1⁺）。

実施例 9

5-クロロ-2-[4-(6,7-ジメトキシ-4-キノリルアミノ)-2-メチルフェニル] イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキノリン（0.300g、1.34mmol）およびN-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-4-クロロフタルイミド（0.499g、1.74mmol）を、手順Bに従いDMF（6ml）中で4.5時間140℃において反応させた。このようにして生成物は白色固体状物として得られた（0.185g、27%）融点295℃；（実測値：C、60.67；H、4.06；N、8.12。C₂₆H₂₀N₃O₄Cl·1.1HClにいての計算値：C、60.70；H、3.92；N、8.17%）； δ H [²H₆] -DMSO 10.54（1H、br s、NH）、8.29（1H、d、J 5.5、2" -H）、7.88-8.15（4H、m、3-H、6-H、7-H、8" -H）、7.40-7.52（4H、m、3' -H、5' -H、6' -H、5" -H）、6.93（1H、d、J 5.5、3" -H）、4.07および4.04（2×3H、2×s、2×OCH₃）、2.24（3H、s、CH₃）；m/z（%）473（100、M⁺）。

実施例 10

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-2-メチルキノリン塩酸塩および遊離塩

基

4-クロロキナルジン (4-クロロ-2-メチルキノリン) (Aldrich) (0.360 g、2.03 mmol) および4-ベンジルオキシアニリン (0.497 g、2.49 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (20 ml) 中で48時間反応させた。このようにして生成物は黄色結晶質固体状物として得られた (0.738 g、94%)、これは270℃以上において分解した； (実測値：C、71.10；H、5.49；N、7.16。C₂₃H₂₀N₂O·HCl·0.6H₂Oについての計算値：C、71.25；H、5.77；N、7.23%)； δ H [²H₆] -DMSO 10.57 (1H、br s、NH)、8.70 (1H、d、J 9、8-H)、8.03 (1H、d、J 9、5-H)、7.98 (1

H、t、J 8.5、7-H)、7.74 (1H、t、J 8.5、6-H)、7.49 (2H、d、J 8、2'-H、6'-H)、7.30-7.46 (5H、m、5×PhH)、7.20 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、6.55 (1H、s、3-H)、5.18 (2H、s、CH₂)、2.59 (3H、s、2-CH₃)；m/z (%) 340 (25、M⁺)、249 (100)； ν max (KBr ディスク) /cm⁻¹ 1608、1595、1558、1506、1454。

4-(4-ベンジルオキシアニリン)-2-メチルキノリン塩酸塩 (0.603 g、1.60 mmol) を過剰のトリエチルアミンで処理した。得られる黄色スラリーを酢酸エチルと水との間に分配し、水性層をさらに酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機抽出液を乾燥し (MgSO₄)、真空濃縮すると、生成物の遊離塩基が黄色固体状物として得られた (0.530 g、80%) 融点210-212℃； (実測値：C、81.02；H、5.87；N、8.11。C₂₃H₂₀N₂Oについての計算値：C、81.15；H、5.92；N、8.23%)； δ H [²H₆] -DMSO 8.60 (1H、br s、NH)、8.30 (1H、d、J 9、8-H)、7.75 (1H、d、J 9、5-H)、7.61 (1H、t、J 8、7-H)、7.31-7.50 (5H、m、6-H、5×PhH)

、7.28 (2H、d、J 9、2' -H、6' -H)、7.08 (2H、d、J 9、3' -H、5' -H)、6.53 (1H、s、3-H)、5.11 (2H、s、CH₂)、2.39 (3H、s、2-CH₃) ; m/z (%) 340 (18、M⁺)、249 (100)、91 (22) ; ν_{\max} (KBrディスク) / cm⁻¹ 1585、1510。

実施例 11

4-(4-フェノキシアニリノ)-2-メチルキノリン塩酸塩

4-クロロキナルジン (4-クロロ-2-メチルキノリン) (Aldrich) (0

191 g、1.08 mmol) および 4-フェノキシアニリン (0.222 g、1.20 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (10 ml) 中で 14 時間反応させた。このようにして生成物は黄色固体状物として得られた (0.341 g、87%) 融点 208-210℃ ; (実測値 : C、73.07 ; H、5.39 ; N、7.67。C₂₂H₁₈N₂O · HCl についての計算値 : C、72.82 ; H、5.28 ; N、7.72%) ; δ H [²H₆] -DMSO 10.68 (1H、br s、NH)、8.73 (1H、d、J 9、8-H)、8.05 (1H、d、J 8.5、5-H)、7.98 (1H、t、J 8、7-H)、7.74 (1H、t、J 8.5、6-H)、7.40-7.50 (4H、m、2' -H、6' -H、3'' -H、5'' -H)、7.14-7.23 (3H、m、2'' -H、4'' -H、6'' -H)、7.12 (2H、d、J 9、3' -H、5' -H)、6.69 (1H、s、3-H)、2.63 (3H、s、2-CH₃) ; m/z (%) 326 (100、M⁺) ; ν_{\max} (KBrディスク) / cm⁻¹ 1599、1487、1221。

実施例 12

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン

4-クロロキナゾリン (0.165 g、1.00 mmol)、4-ベンジルオキシフェノール (0.240 g、1.20 mmol) および炭酸カリウム (0.166 g、1.20 mmol) をアセトン (5 ml) の中に攪拌しながら入れ、

4時間加熱還流させ、次いで一夜放置した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮させた。シリカのカラムクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル／ペトロール（勾配溶離、20%－50%）で溶離すると、生成物が白色結晶質固体状物として得られた（0.294 g、90%）融点104－106℃；（実測値：C、76.70；H、4.95；N、8.29。 $C_{21}H_{16}N_2O_2$ についての計算値：C、76.81；H、4.91；N、8.53%）； $\delta H [^2H_6]$ －DMSO 8.7

1 (1H、s、2-H)、8.38 (1H、d、J 9、8-H)、7.96－8.08 (2H、m、5-H、7-H)、7.79 (1H、t、J 7、6-H)、7.50 (2H、d、J 7、2''-H、6''-H)、7.44 (2H、t、J 7.5、3''-H、5''-H)、7.35 (1H、t、J 7.5、4''-H)、7.28 (2H、d、J 10、2'-H、6'-H)、7.13 (2H、d、J 9.5、3'-H、5'-H)、5.15 (2H、s、 CH_2)；m/z (%) 328 (66、 M^+)、129 (75)、102 (74)、91 (100)； ν_{max} (KBrディスク) / cm^{-1} 1508、1491、1385、1203。

実施例 13

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン（0.225 g、1.00 mmol）、4-ベンジルオキシフェノール（0.240 g、1.20 mmol）および炭酸カリウム（0.160 g、1.16 mmol）をアセトン（10 ml）の中に攪拌しながら入れ、8時間加熱還流させ、次いで一夜放置した。さらに4-ベンジルオキシフェノール（0.100 g、0.50 mmol）および炭酸カリウム（0.075 g、0.54 mmol）を添加し、混合物をさらに8時間加熱還流させ、再び室温において一夜放置した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮させた。シリカのカラムクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル／ペトロール（勾配溶離、25%－75%）で溶離し、次いで酢酸エチルから再結晶化させると、生成物が白色結晶質固体状物として得られた（0.355 g、91%）融点176－178℃；（実測値：C、71.03；H、5.28；N、7.11。 $C_{23}H_{20}N_2O_4$ についての計算値：C、71.12；H、5.19；N、7.21%

) ; δH [2H_6] -DMSO 8.76 (1H, s, 2-H)、7.78 (1H, s, 8-H)、7.69-7.75 (2H, m, 2''-H, 6''-H)、7.54-7.68 (4H, m, 5-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H)、7.45

(2H, d, J 9, 2'-H, 6'-H)、7.30 (2H, d, J 9, 3'-H, 5'-H)、5.37 (2H, s, CH_2)、4.21および4.19 (2 \times 3H, 2 \times s, 2 \times OCH₃) ; m/z (%) 388 (92, M⁺)。189 (100) ; ν_{max} (KBrディスク) / cm^{-1} 1506、1381、1234、1207。

実施例 14

4-[(4-ベンジルメルカプト)フェノキシ]キナゾリン

4-ヒドロキシチオフェノール (2.66 g、21.08 mmol)、炭酸カリウム (3.205 g、23.19 mmol) および臭化ベンジル (2.5 ml、3.60 g、21.02 mmol) を窒素雰囲気下のアセトン中に溶解し、3時間攪拌しながら加熱還流させ、次いで室温において一夜攪拌した。この混合物を濾過して無機物質を除去し、過剰のDCMで洗浄し、濾液および洗液を真空濃縮した。シリカのカラムクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/ペトロール (勾配溶離、5%-10%) で溶離すると、4-ベンジルメルカプトフェノールがクリーム色固体状物として得られた (3.32 g、73%)。一部分をエーテル/ペトロールから再結晶化させると、クリーム色結晶質物質が得られた、融点100-102℃ ; (実測値 : C、72.33 ; H、5.53。C₁₃H₁₂OSについての計算値 : C、72.19 ; H、5.39%) ; δH [2H_6] -DMSO 9.42 (1H, br s, O-H)、7.10-7.28 (7H, m, 3-H, 5-H, 5 \times PhH)、6.69 (2H, d, J 9, 2-H, 6-H)、4.02 (2H, s, CH_2) ; m/z (%) 216 (43, M⁺)、91 (100) ; ν_{max} (KBrディスク) / cm^{-1} 1495、1257、818。

4-クロロキナゾリン (0.166 g、1.01 mmol)、4-ベンジルメルカプトフェノール (0.238 g、1.10 mmol) および炭酸カリウム (

0.154 g、1.10 mmol) を窒素雰囲気下にてアセトン (10 ml) 中

で攪拌し、合計12時間加熱還流させた。反応混合物を濾過し、過剰のアセトンで洗浄し、一緒にした濾液および洗液を濃縮すると、黄色固体状物が得られた。シリカのカラムクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/ペトロール (勾配溶離、20%–25%) で溶離すると、生成物がクリーム色固体状物として得られた (0.285 g、82%)。一部分をエーテル/ペトロールから再結晶化させると、白色結晶質固体状物が得られた、融点148–149℃；(実測値：C、73.02；H、4.66；N、7.98。C₂₁H₁₆N₂O₅Sについての計算値：C、73.23；H、4.68；N、8.13%)； δ H [²H₆] –DMSO-d₆、7.2 (1H、s、2–H)、8.38 (1H、d、J 9、8–H)、7.95–8.09 (2H、m、5–H、7–H)、7.79 (1H、t、J 8、6–H)、7.47 (2H、d、J 7、3'–H、5'–H)、7.22–7.42 (7H、m、2'–H、6'–H)、5×PhH)、4.28 (2H、s、CH₂)；m/z (%) 344 (56、M⁺)、91 (100)； ν_{\max} (KBrディスク) /cm⁻¹ 1485、1375。

実施例 15

4-[(4-ベンジルメルカプト) フェノキシ] -6, 7-ジメトキシキナゾリン

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン (0.225 g、1.00 mmol)、4-ベンジルメルカプトフェノール (0.240 g、1.11 mmol) および炭酸カリウム (0.152 g、1.10 mmol) を窒素雰囲気下にてアセトン (10 ml) 中で攪拌し、合計16時間加熱還流させた。t_{lc}は残留するキナゾリンおよびフェノールの出発物質を示したので、さらに炭酸カリウム (0.04 g、0.30 mmol) を添加し、混合物をさらに7時間加熱還流させた。反応混合物を濾過し、過剰のアセトンで洗浄し、一緒にした濾液および洗液を濃縮すると、白色固体状物が得られた。シリカのカラムクロマトグラフィーにかけ、

酢酸エチル／ペトロール（勾配溶離、75%－90%）で溶離すると、生成物が白色固体状物として得られた（0.334 g、83%）。酢酸エチルから再結晶化させると、白色結晶質固体状物が得られた、融点125－127℃；（実測値：C、68.09；H、4.86；N、6.90。C₂₃H₂₀N₂O₃Sについての計算値：C、68.30；H、4.98；N、6.93%）； δ H [²H₆]－DMSO 8.55（1H、s、2－H）、7.54（1H、s、8－H）、7.46（2H、d、J 9、3'－H、5'－H）、7.20－7.40（8H、m、5－H、2'－H、6'－H、5×PhH）、4.27（2H、s、CH₂）、3.98および4.00（2×3H、2×s、2×OCH₃）；m/z（%）404（20、M⁺）、91（100）； ν max（KBrディスク）/cm⁻¹ 1500、1418、1337、1232、1213。

実施例 16

4－（4－ベンジルオキシフェニルメルカプト）キナゾリン

4－ヒドロキシチオフェノール（0.66 g、5.23 mmol）をアセトニトリル（10 ml）中に攪拌しながら溶解し、アセトニトリル（6 ml）中の懸濁液として添加した塩化鉄（III）（0.85 g、5.24 mmol）で処理した。次いでフラスコを排気し、窒素でフラッシュし、窒素雰囲気を維持した。トリブチル錫メトキシド（1.5 ml、1.67 g、5.21 mmol）を注射器を介して滴下し、これにより溶液は徐々に暗色化し、次いでこれを室温において一夜攪拌した。混合物を酢酸エチルとブラインとの間に分配し、後者の層を酢酸エチルでさらに（2×）抽出した。一緒にした有機溶液を乾燥し（MgSO₄）、真空濃縮すると、オレンジ色油状物が得られた。シリカのカラムクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル／ペトロール（勾配溶離、20%－50%）で溶離すると、ビス（4－ヒドロキシフェニル）ジサルファイドが約17%のトリブチルクロライドとともに、薄ピンク色固体状物として得られた（0.703 gの混合

物、ジサルファイドの約85%の収率）； δ H [²H₆]－DMSO 9.73（2H、s、2×OH）、7.29（4H、d、J 9、2×2－H、2×6－H）

、6.76 (2H、d、J 9、 $2 \times 3-H$ 、 $2 \times 5-H$)、1.55-1.67 (1.1H、m、 $3 \times SnCH_2$)、1.28-1.39 (1.1H、m、 $3 \times SnCH_2CH_2$)、1.08-1.18 (1.1H、m、 $3 \times SnCH_2CH_2C$ H_2)、0.89 (1.7H、t、J 8、 $3 \times CH_3$) ; m/z (%) 250 (72、 M^+)、125 (100) ; ν_{max} (KBrディスク) / cm^{-1} 3323、1585、1493、1223。

ビス(4-ヒドロキシフェニル)ジサルファイド(錫の不純物を含有する)(0.684 g、約0.57 gのジサルファイド、2.28 mmol)および炭酸カリウム(0.691 g、5.00 mmol)を窒素雰囲気下のアセトン中に懸濁させ、室温において15分間攪拌した。次いで臭化ベンジル(0.6 ml、0.86 g、5.04 mmol)を添加し、混合物を5時間加熱還流させ、この時点までにtlcは残留する出発物質を示さなくなった。室温において一夜静置した後、混合物を濾過して無機物質を除去し、過剰のアセトンで洗浄した。一緒にした濾液および洗液を濃縮すると、クリーム色固体状物が得られた。シリカのカラムクロマトグラフィーにかけ、トルエン/ペトロール(勾配溶離、10%-70%)で溶離すると、ビス(4-ベンジルオキシフェニル)ジサルファイドが白色固体状物として得られた(0.936 g、95%)。一部分をトルエン/ペトロールから再結晶化させると、白色結晶が得られた、融点98-100℃ ; δ H [2H_6] -DMSO 7.28-7.50 (14H、m、 $2 \times 3-H$ 、 $2 \times 5-H$ 、 $10 \times PhH$)、7.02 (4H、d、J 9、 $2 \times 2-H$ 、 $2 \times 6-H$)、5.10 (4H、s、 $2 \times CH_2$) ; m/z (%) 430 (33、 M^+)、91 (100) ; ν_{max} (KBrディスク) / cm^{-1} 1599、1493、1242、827 ; (実測値 : M^+ 430.1061。C₂₆H₂₂ON₂S₂について

の計算値 : 430.1061)。

ビス(4-ベンジルオキシフェニル)ジサルファイド(0.129 g、0.30 mmol)を新しく蒸留したTHF(3 ml)中に攪拌しながら窒素雰囲気下に溶解した。リチウムトリ-tert-ブトキシアルミノヒドライド(THF中の1.

0モル、0.6ml、0.6mmol)を注射器を介して添加し、混合物を室温において24時間攪拌した。大気の再酸化のために、サルファイドは単離することができなかった。したがって、さらにリチウムトリートブトキシアルミノハイドライド (THF中の1.0モル、0.6ml、0.6mmol)を添加し、混合物を室温において1時間攪拌し、次いで4-クロロキナゾリン (0.099g、0.601mmol)を添加した。混合物を合計1.5時間加熱還流させ、この時点までにtlcは残留する4-クロロキナゾリンを示さなくなった。混合物を酢酸エチルとブラインとの間に分配し、水性相をさらに酢酸エチル (×2) およびDCM (×2)で抽出した。一緒にした有機抽出液を乾燥し (MgSO₄)、真空濃縮すると、黄色ゴム状物が得られた。シリカのカラムクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/ペトロール (勾配溶離、10%-20%)で溶離すると、回収されたジサルファイド出発物質 (0.041g、32%)、および所望の生成物、4-(4-ベンジルオキシフェニルメルカプト)キナゾリンが白色固体状物として得られた (0.199g、58%) 融点132-134℃; (実測値: C、73.02; H、4.68; N、7.93。C₂₁H₁₆N₂O₂Sについての計算値: C、73.23; H、4.68; N、8.13%); δH [²H₆] - DMSO 8.82 (1H、s、2-H)、8.24 (1H、d、J 8.5、8-H)、7.94-8.06 (2H、m、5-H、7-H)、7.79 (1H、t、J 8.5)、7.58 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.49 (2H、d、J 8、2''-H、6''-H)、7.42 (2H、t、J 8、3''-H、5''-H)、7.32-7.39 (1H、m、4''-H)、7.17 (2H、d、J

9、3'-H、5'-H)、5.19 (2H、s、CH₂) ; m/z (%) 344 (94、M⁺)、253 (72)、129 (67)、102 (63)、91 (100) ; ν_{max} (KBrディスク) / cm⁻¹ 1485、1321、1244。

実施例 17

4-(4-ベンジルオキシフェニルメルカプト)-6,7-ジメトキシキナゾリ

ン

ビス(4-ベンジルオキシフェニル)ジサルファイド(0.215 g、0.499 mmol)を新しく蒸留したTHF(5 ml)中に攪拌しながら窒素雰囲気下に溶解した。リチウムトリートブトキシアルミノハイドライド(THF中の1.0モル、1.2 ml、1.2 mmol)を注射器を介して添加し、混合物を室温において3時間攪拌した。さらにTHF(5 ml)および4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(0.224 g、0.997 mmol)を添加し、混合物を合計3時間加熱還流させ、次いで室温において一夜放置した。t_{lc}は残留するジサルファイドおよびクロロキナゾリンの出発物質を示したので、さらにリチウムトリートブトキシアルミノハイドライド(THF中の1.0モル、0.5 ml、0.5 mmol)を添加し、混合物を室温において1.5時間攪拌した。次いでそれをさらに3時間加熱還流させ、その時間までにt_{lc}は残留する出発物質を示さなかった。混合物を酢酸エチルとブラインとの間に分配し、水性層をさらに酢酸エチル(×2)で抽出した。一緒にした有機抽出液を乾燥し(MgSO₄)、真空濃縮すると、白色固体状物が得られた。シリカのカラムクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/ペトルール(勾配溶離、20%-90%)で溶離し、所望生成物が白色結晶質固体状物として得られた(0.349 g、86%)融点175-177℃；(実測値：C、68.62；H、4.89；N、6.63。C₂₃H₂₀N₂O₃Sについての計算値：C、68.30；H、4.98；

N、6.93%)； δ H [²H₆] -DMSO 8.65 (1H、s、2-H)、7.30-7.58 (9H、m、5-H、8-H、2'-H、6'-H、5×PhH)、7.24 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、5.19 (2H、s、CH₂)、3.98 (6H、s、2×CH₃O)；m/z (%) 404 (72、M⁺)、313 (46)、91 (100)； ν _{max} (KBrディスク) / cm⁻¹ 1508、1244、1163。

実施例 18

4-(4-ベンジルオキシベンジルオキシ)キナゾリン

4-ベンジルオキシベンジルアルコール(0.214 g、1.00 mmol)

および水素化ナトリウム（鉱油上の60%分散液、0.044g、約0.026gのNaH、1.1mmol）を窒素雰囲気下に新しく蒸留したTHF（10ml）中に懸濁させ、室温において1.5時間撹拌した。4-クロロキナゾリン（0.181g、1.10mmol）を添加し、混合物を8時間加熱還流させた。TLCはベンジルアルコールがまだ存在することを示したので、さらに水素化ナトリウム（0.020g、約0.012gのNaH、0.5mmol）を添加し、混合物をさらに3時間加熱還流させた。反応混合物を濾過し、過剰のアセトンで洗浄し、濾液を濃縮すると、黄色固体状物が得られた。シリカのカラムクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/ペトロール（勾配溶離、10%–25%）で溶離し、生成物が得られた（0.180g、53%）。一部分を酢酸エチルから再結晶化させると、白色結晶質固体状物が得られた、融点85–87℃；（実測値：C、77.40；H、5.39；N、7.97。C₂₂H₁₈N₂O₂についての計算値：C、77.19；H、5.30；N、8.18%）； δ H [²H₆] – DMSO δ 7.81 (1H, s, 2-H)、8.16 (1H, d, J 8, 8-H)、7.82–8.00 (2H, m, 5-H, 7-H)、7.68 (1H, t, J 7.5, 6-H)、7.25–7.55 (7H, m, 2'-H, 6'-H, 5×PhH)、

7.05 (2H, d, J 9, 3'-H, 5'-H)、5.59 (2H, s, QuinOCH₂)、5.12 (2H, s, PhCH₂O)；m/z (%) 342 (68, M⁺)、197 (76)、91 (100)； ν_{\max} (KBrディスク) / cm⁻¹ 1572、1495、1414、1346、1240、1232。

実施例 19

4-（4-ベンジルオキシベンジルオキシ）-6,7-ジメトキシキナゾリン

4-ベンジルオキシベンジルアルコール（0.129g、0.60mmol）および水素化ナトリウム（鉱油上の60%分散液、0.024g、約0.014gのNaH、0.6mmol）を窒素雰囲気下に新しく蒸留したTHF（5ml）中に懸濁させ、室温において45分間撹拌した。4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン（0.112g、0.498mmol）を添加し、混合物を22

時間加熱還流させた。TLCはクロロキナゾリンがまだ存在することを示したので、さらに水素化ナトリウム (0.020 g、約0.012 gのNaH、0.5 mmol) を添加し、室温においてさらに48時間攪拌した。反応混合物を濾過し、過剰のアセトンで洗浄し、濾液を濃縮すると、クリーム色固体状物が得られた。シリカのカラムクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチル/ペトロール (勾配溶離、20%–80%) で溶離し、生成物がピンク色結晶質固体状物として得られた (0.176 g、88%) 融点147–148℃; (実測値: C、71.65; H、5.58; N、6.95。C₂₄H₂₂N₂O₄についての計算値: C、71.63; H、5.51; N、6.96%) ; δ H [²H₆] –DMSO 8.65 (1H, s, 2–H)、7.29–7.52 (9H, m, 5–H、8–H、2'–H、6'–H、5×PhH)、7.05 (2H, d, J 9, 3'–H、5'–H)、5.58 (2H, s, QuinOCH₂)、5.13 (2H, s, PhCH₂O)、3.95および3.89 (2×3H, 2×s, 2×CH₃O) ; m/z (%) 402 (68, M⁺)、91 (100) ; ν_{\max} (KBrディスク) / cm^{-1}

1508、1425、1242。

実施例 20

6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェノキシベンジルアミノ) キナゾリン

水素化リチウムアルミニウム (0.080 g、2.10 mmol) を乾燥エーテル (25 ml) に攪拌しながら窒素雰囲気下に少しずつ添加した。この灰色懸濁液を氷/水浴で冷却し、4-フェノキシベンズニトリル (Apin) (0.20 g、1.02 mmol) を添加した。一夜攪拌し、混合物を室温に放温した。TLCは還元が起らなかったことを示したので、混合物を2時間加熱還流させ、次いで放冷した。混合物をエーテルで希釈し、沈降させた。黄色溶液をデカンテーションし、水で注意して処理すると、黄色固体状物が得られ、これを濾過により集めた。これを熱メタノールで洗浄すると、4-フェノキシベンジルアミンが灰色固体状物としてが残り (0.175 g、86%)、これは不安定であったので特性決定できなかった; m/z (%) 199 (82, M–1⁺)、183 (92

)、77(100)。この反応を反復して、次の工程において使用するための生成物をさらに得た。

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(0.200g、0.89mmol)および4-フェノキシベンジルアミン(0.200g、1.01mmol)(バッチ式で添加した)を、窒素雰囲気下にメタノール(30ml)中で手順Aに従い6.5時間反応させた。反応混合物を濃縮すると、黄色油状物が得られ、これをトリエチルアミンで処理し、水と酢酸エチルとの間に分配した。酢酸エチル抽出液を乾燥し(MgSO₄)、濃縮すると、薄黄色固体状物が得られた。シリカのカラムクロマトグラフィーにかけ、メタノール/クロロホルム(5%)で溶離すると、生成物の遊離塩基が薄黄色固体状物として得られた(0.070g)。これをアセトン中に溶解し、エタノール性HCl溶液で処理すると、所望の塩酸塩がクリーム色固体状物として得られた(0.070g、18%)融点2

50-250℃; (実測値: C、64.51; H、5.24; N、9.72。C₂₃H₂₁N₃O₃·HCl·0.2H₂Oについての計算値: C、64.62; H、5.28; N、9.72%); δH [²H₆] -DMSO 10.59 (1H, br t, J 5.5, NH)、8.78 (1H, s, 2-H)、8.16 (1H, s, 8-H)、7.45 (2H, d, J 9, 2'-H, 6'-H)、7.38 (2H, t, J 9, 3''-H, 5''-H)、7.32 (1H, s, 5-H)、7.12 (1H, t, J 8, 4''-H)、6.98 (4H, d, J 9, 3'-H, 5'-H, 2''-H, 6''-H)、4.91 (2H, d, J 7, QuinNHCH₂)、3.99 (6H, s, 2×CH₃O); m/z (%) 387 (100); ν_{max} (KBrディスク) /cm⁻¹ 1634、1591、1578、1508、1489、1244。

実施例 21

6,7-ジメトキシ-4-(3-フェノキシアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(0.090g; 0.40mmol)および3-フェノキシアニリン(0.074g; 0.40mmol)を、手順Bに従い2-プロパノール(3ml)中で65分間反応させた。このようにし

て生成物は薄クリーム色プリズムとして得られた (0.151 g、92%) 融点 253-255℃; (実測値: C、63.99; H、4.88; N、10.08。C₂₂H₁₉N₃O₃·HCl·0.25H₂O についての計算値: C、63.77; H、4.95; N、10.14); tlc (酢酸エチル) Rf 0.0.27; δH [²H₆] -DMSO 11.26 (1H、br s、NH)、8.80 (1H、s、2-H)、8.30 (1H、s、8-H)、7.31-7.61 (7H、m、5-H、2'-H、5'-H、6'-H、3"-H、4"-H、5"-H)、7.17 (1H、t、J 7、4"-H)、7.09 (2H、d、J 9、2"-H、6"-H)、4.04 および 3.98 (2×3H、2×s、2×OCH₃) ; m/z

(%) 374 (100、M+1⁺)。

実施例 22

4-(フェノキシアニリノ) キナゾリン塩酸塩

4-クロロキナゾリン (0.10 g、0.61 mmol) および 4-フェノキシアニリン (0.14 g、0.73 mmol) を、手順 B に従い 2-プロパノール (15 ml) 中で 15 分間反応させた。このようにして得られた薄クリーム黄色固体状物は 4-(フェノキシアニリノ) キナゾリン塩酸塩であった (0.18 g、84%) 融点 275-277℃; (実測値: C、68.26; H、4.56; N、11.84。C₂₀H₁₃N₃O·HCl·0.1H₂O についての計算値: C、68.32; H、4.64; N、11.95%); δH [²H₆] -DMSO 11.75 (1H、br s、NH)、9.01 (1H、d、J 9、8-H)、8.95 (1H、s、2-H)、8.19 (1H、t、J 9、6-H)、8.08 (1H、d、J 9、5-H)、7.93 (1H、t、J 9、7-H)、7.85 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.50 (2H、t、J 9、3"-H、5"-H)、7.26 (1H、t、J 9、4"-H)、7.21 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、7.15 (2H、d、J 9、2"-H、6"-H); m/z (%) 314 (100、M+1⁺)、248 (100); ν_{max} (KBr ディスク) /cm⁻¹ 1632、1641、1566、1506、1

489、1435、1239、1219。

実施例 23

6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン (0.150 g、0.668 mmol) および 4-フェノキシアニリン (0.185 g、0.675 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (4 ml) 中で3時間反応させた。このようにして得られた黄色結晶質固体状物を 60℃において真空乾燥すると、生成物が得ら

れた、融点 229-235℃ (分解) ; (実測値 : C、61.84 ; H、5.02 ; N、9.73。C₂₂H₁₉N₃O₃ · HCl · H₂O についての計算値 : C、61.75 ; H、5.18 ; N、9.82%) ; δH [²H₆] -DMSO 11.37 (1H、br s、NH)、8.79 (1H、s、2-H)、8.32 (1H、s、8-H)、7.71 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.44 (2H、d、J 8.5、3''-H、5''-H)、7.39 (1H、s、5-H)、7.03-7.20 (5H、m、3'-H、5'-H、2''-H、4''-H、6''-H)、4.01 および 3.99 (2×3H、2×s、2×OCH₃) ; m/z (%) 373 (95、M⁺)、372 (100) ; ν_{max} (KBr ディスク) / cm⁻¹ 1633、1570、1514、1504、1437、1228。

実施例 24

4-(3-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4-クロロキナゾリン (0.100 g、0.608 mmol) および 3-ベンジルオキシアニリン (0.120 g、0.602 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (4 ml) 中で2時間反応させた。このようにして得られた黄色固体状物を 60℃において乾燥すると、生成物が得られた (0.183 g、84%) 融点 205-207℃ ; (実測値 : C、69.24 ; H、5.01 ; N、11.44。C₂₁H₁₇N₃O · HCl についての計算値 : C、69.32 ; H、4.99 ; N、11.55%) ; δH [²H₆] -DMSO 11.63 (1H、b

r s、NH)、8.89-8.99 (2H、m、2-H、8-H)、8.14 (1H、t、J 8、7-H)、8.00 (1H、d、J 8.5、5-H)、7.89 (1H、t、J 8、6-H)、7.30-7.54 (8H、m、2'-H、5'-H、6'-H、5×PhH)、7.01 (1H、dt、J 9、2、4'-H)、5.19 (2H、s、CH₂) ; m/z (%) 328 (100、M+1⁺) ; ; ν_{max} (KBrディスク) / cm⁻¹ 1632、1562、1373。

実施例 25

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4-クロロキナゾリン (0.500 g、3.00 mmol) および 4-ベンジルオキシアニリン (0.600 g、3.0 mmol) を、手順Aに従い 2-プロパノール (10 ml) 中で1時間反応させた。このようにして得られた黄色固体状物は生成物であった (0.850 g、75%)。一部分を熱 2-プロパノールから再結晶化させると、黄色結晶質固体状物が得られた、融点 200-203℃ ; (実測値 : C、66.32 ; H、4.94 ; N、10.77。C₂₁H₁₇N₃O · HCl · 0.9 H₂O についての計算値 : C、66.36 ; H、5.25 ; N、11.06%) ; δH [²H₆] -DMSO 11.59 (1H、br s、NH)、8.80-8.90 (2H、m、2-H、8-H)、8.12 (1H、t、J 8、7-H)、7.82-7.99 (2H、m、5-H、6-H)、7.66 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.30-7.55 (5H、m、5×PhH)、7.16 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、5.19 (2H、s、CH₂) ; m/z (%) 328 (100、M+1⁺) ; ν_{max} (KBrディスク) / cm⁻¹ 1632、1612、1564、1510、1375。

実施例 26

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.710 g、3.16 mmol) および 4-ベンジルオキシアニリン (1.10 g、5.52 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (25 ml) 中で15分間反応させた。このようにして得られた淡黄色結晶質固体状物を 60℃において真空乾燥すると、生成物

が得られた (1.32 g、97%) 融点 253–255℃; (実測値: C、64.10; H、5.21; N、9.53。C₂₃H₂₁N₃O₃·HCl·0.4H₂O についての計算値: C、64.08; H、5.33; N、9.75%) ; δH [²H₆]

–DMSO 11.43 (1H、br s、NH)、8.79 (1H、s、2–H)、8.41 (1H、s、8–H)、7.68 (2H、d、J 9、2'–H、6'–H)、7.38–7.58 (6H、m、5–H、5×PhH)、7.19 (2H、d、J 9、3'–H、5'–H)、5.23 (2H、s、PhCH₂)、4.09 および 4.07 (2×3H、2×s、2×OCH₃) ; m/z (%) 387 (85、M⁺)、296 (100)、91 (100) ; ν_{max} (KBr ディスク) /cm⁻¹ 1632、1572、1512、1435、1234。

実施例 27

4 – (4 – ベンジルオキシアニリノ) – 6, 7 – ジメチルキナゾリン塩酸塩

6, 7 – ジメチル – 4 – クロロキナゾリン (0.200 g、1.04 mmol) および 4 – ベンジルオキシアニリン (2.00 g、1.00 mmol) を、手順 B に従い 2 – プロパノール (5 ml) 中で 5 分間反応させた。このようにして得られた黄色結晶質固体状物を 60℃において真空乾燥すると、生成物が得られた (0.355 g、89%) ; (実測値: C、68.91; H、5.51; N、10.23。C₂₃H₂₁N₃O·HCl·0.5H₂O についての計算値: C、68.91; H、5.78; N、10.48%) ; δH [²H₆] –DMSO 11.56 (1H、br s、NH)、8.80 および 8.77 (2×1H、2×s、2–H および 8–H)、7.74 (1H、s、5–H)、7.68 (2H、d、J 10、2'–H、6'–H)、7.30–7.51 (5H、m、5×PhH)、7.12 (2H、d、J 10、3'–H、5'–H)、5.18 (2H、s、PhCH₂)、2.50 および 2.49 (2×3H、2×s、2×CH₃) ; m/z (%) 356 (100、M+1⁺) ; ν_{max} (KBr ディスク) /cm⁻¹ 1616、1568、1510、1439、1373、1244。

実施例 286, 7-ジメチル-4-(4-フェノキシアニリノ)キノリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジメチルキナゾリン (0.150 g、0.78 mmol) および 4-フェノキシアニリン (0.150 g、0.81 mmol) を、手順 B に従い 2-プロパノール (6 ml) 中で反応させた。生成物は黄色固体状物として得られた (0.240 g、81%) 融点 231-232℃; (実測値: C、69.18; H、5.20; N、11.04。C₂₂H₁₉N₃O · HCl · 0.2 H₂O についての計算値: C、69.27; H、5.39; N、11.04%) ; δ H [²H₆] -DMSO 11.52 (1H、b、NH)、8.85 (1H、s、2-H)、8.77 (1H、s、5-H)、7.74 (3H、m、8-H、2'-H、6'-H)、7.40 (2H、t、2×Ph-H)、7.23-7.02 (5H、m、3'-H、5'-H、3×Ph-H); m/z (%) 342 (M+1⁺); ν max (KBr ディスク) / cm⁻¹ 1639、1616。

実施例 294-(4-ベンジルオキシアニリノ)-5-メトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-5-メトキシキナゾリン (0.200 g、1.03 mmol) および 4-ベンジルオキシアニリン (2.20 g、1.10 mmol) を、手順 B に従い 2-プロパノール (6 ml) 中で 15 分間反応させた。このようにして生成物は黄色結晶質固体状物として得られた (0.350 g、83%) 融点 161-165℃; (実測値: C、64.45; H、5.23; N、10.25。C₂₂H₁₉N₃O₂ · HCl · 0.9 H₂O についての計算値: C、64.43; H、5.36; N、10.25%) ; δ H [²H₆] -DMSO 10.89 (1H、s、NH)、8.74 (1H、s、2-H)、8.01 (1H、s、8-H)、7.30-7.60 (9H、m、6-H、7-H、2'-H、6'-H、5×Ph H)、7.12 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、5.19 (2H、s、CH₂)、4.13 (3H、s、OCH₃); m/z (%) 357 (18、M⁺)、266 (100); ν max (KBr ディスク) / cm⁻¹ 1626、1506。

実施例 304-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6-メトキシキナゾリン (0.100 g、0.514 mmol) および 4-ベンジルオキシアニリン (0.100 g、0.502 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (5 ml) 中で 15 分間反応させた。このようにして生成物は黄色固体状物として得られた (0.197 g、99%、融点 238-241℃; (実測値: C、66.93; H、5.05; N、10.60。C₂₂H₁₉N₃O₂·HCl についての計算値: C、67.09; H、5.12; N、10.67%); δ H [²H₆] -DMSO 11.56 (1H、br s、NH)、8.75 (1H、s、2-H)、8.39 (1H、s、5-H)、7.94 (1H、d、J 9、8-H)、7.71 (1H、d、J 9、7-H)、7.68 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.30-7.52 (5H、m、5×Ph-H)、7.14 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、5.19 (2H、s、CH₂)、4.01 (3H、s、OCH₃); m/z (%) 357 (26、M⁺)、266 (100); ν max (KBr ディスク) / cm⁻¹ 1560。

実施例 316-アセトキシ-4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン塩酸塩

6-アセトキシ-4-クロロキナゾリン (0.600 g、2.7 mmol) および 4-ベンジルオキシアニリン (0.450 g、2.3 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (25 ml) 中で 20 分間反応させると、生成物が黄色固体状物として得られた (0.800 g、84%) 融点 206-209℃; (実測値: C、62.99; H、5.06; N、9.25。C₂₃H₁₉N₃O₃·HCl ·

0.9 H₂O についての計算値: C、63.04; H、5.01; N、9.58%); δ H [²H₆] -DMSO 11.54 (1H、b、NH)、8.88 (1H、s、2-H)、8.76 (1H、s、5-H)、8.08 (1H、d、8-H)、8.76 (1H、d、7-H)、7.67 (2H、d、2'-H、6'-H)、7.53-7.30 (5H、m、5×Ph-H)、7.11 (2H、d、3'-H、5'-H)、5.18 (2H、s、CH₂)、2.38 (3H、s、

CH₃)。

6-アセトキシ-4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン塩酸塩(0.300 g)を酢酸エチル/トリエチルアミンと水との間に分配した。有機層を分離し、乾燥し(MgSO₄)、真空下に濃縮すると、6-アセトキシ-4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリンが遊離塩基として得られ(0.220 g、80%)、これをそれ以上特性決定しないで使用した。

実施例 3 2

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6-ヒドロキシキナゾリン

メタノール(5 ml)中の6-アセトキシ-4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン(0.025 g、0.064 mmol)の溶液に、水性水酸化ナトリウム溶液(1M、3滴)を添加し、混合物を室温において30分間撹拌した。溶媒を真空除去し、残留物を水で洗浄し、60℃において乾燥すると、生成物を得られた； δ H [²H₆]-DMSO 7.79(1H、s、2-H)、7.59(2H、d、2'-H、6'-H)、7.50-7.29(5H、m、5×Ph-H)、7.03(1H、d、8-H)、6.88(2H、s、3'-H、5'-H)、6.78(1H、s、5-H)、6.60(1H、d、7-H)、5.07(2H、s、CH₂)。

実施例 3 3

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-7-メトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-7-メトキシキナゾリン(0.040 g、0.206 mmol)および4-ベンジルオキシアニリン(0.050 g、0.251 mmol)を、手順Bに従い2-プロパノール(3 ml)中で2時間反応させた。このようにして生成物は黄色固体状物として得られた(0.070 g、86%)融点211-213℃；(実測値：C、66.94；H、5.15；N、10.68。C₂₂H₁₉N₃O₂·HClについての計算値：C、67.09；H、5.12；N、10.67%)； δ H [²H₆]-DMSO 11.45(1H、br s、NH)、8.84(1H、br s、8-H)、8.78(1H、s、2-H)、7.61(2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.30-7.49((7H、m、

5-H、6-H、5×PhH)、7.11 (2H、d、J9、3'-H、5'-H)、5.14 (2H、s、CH₂)、3.98 (3H、s、OCH₃) ; m/z (%) 358 (26、M+1⁺) ; ν_{max} (KBrディスク) / cm⁻¹ 1633、1510。

この反応を反復し、塩酸塩の試料 (0.60 g、1.52 mmol) を炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出液を乾燥し (MgSO₄)、真空濃縮すると、遊離塩基が得られ (0.50 g、92%)、これをそれ以上特性決定しないで使用した。

実施例 34

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-7-ヒドロキシキナゾリン

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-7-メトキシキナゾリン (0.20 mg、0.56 mmol) およびナトリウムエタンチオレート (0.440 g、5.2 mmol) を、DMF (10 ml) 中で140℃において4時間反応させた。DMFを真空除去し、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィーにかけ、1:1

酢酸エチル/60-80ペトルールで溶離した。濃縮した生成物の画分をシリカの再クロマトグラフィーにかけ、9:1クロロホルム/メタノールで溶離した。溶媒を真空除去し、残留物をエタノールから再結晶化させると、生成物が黄色固体状物として得られた (0.070 g、36%) 融点275-277℃ ; (実測値 : C、66.32 ; H、4.83 ; N、10.96。C₂₁H₁₇N₃O₂·2H₂Oについての計算値 : C、66.30 ; H、5.03 ; N、11.05%) ; δ_H [²H₆] -DMSO 11.61 (1H、b、NH)、11.24 (1H、b、OH)、8.71 (1H、s、2-H)、8.67 (1H、d、5-H)、7.58 (2H、d、2'-H、6'-H)、7.52-7.25 (7H、m、6-H、8-H、5×Ph-H)、7.10 (2H、d、3'-H、5'-H)、5.18 (2H、s、CH₂) ; m/z (%) 344 (M⁺) ; ν_{max} (KBrディスク) / cm⁻¹ 3007、1632。

実施例 35

7-アセトキシ-4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン塩酸塩

7-アセトキシ-4-クロロキナゾリン (0.100 g、0.45 mmol) および 4-ベンジルオキシアニリン (0.080 g、0.40 mmol) を、手順 B に従い 2-プロパノール (25 ml) 中で 10 分間反応させると、生成物が黄色固体状物として得られた (0.100 g、59%) 融点 212-215℃; (実測値: C、65.11; H、4.68; N、9.89。C₂₃H₁₉N₃O₃·HCl·0.1 H₂O についての計算値: C、65.20; H、4.81; N、9.92%); δH [²H₆] -DMSO 11.38 (1H、b、NH)、8.87 (1H、d、5-H)、8.80 (1H、s、2-H)、7.21 (1H、s、8-H)、7.69-7.59 (3H、m、6-H、2'-H、6'-H)、7.53-7.30 (5H、m、5×Ph-H)、7.13 (2H、d、3'-H、5'-H)、5.16 (2H、s、CH₂)、2.38 (3H、s、CH₃); m

λ_z (%) 385 (M⁺); ν_{max} (KBr ディスク) / cm⁻¹ 1769、1634、1620。

実施例 36

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-5,6-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-5,6-ジメトキシキナゾリン (0.200 g、0.77 mmol) および 4-ベンジルオキシアニリン (0.220 g、1.1 mmol) を、2-プロパノール (6 ml) 中で還流において 10 分間反応させた。2-プロパノールを真空除去し、残留する黄色固体状物をアセトンで洗浄し、次いで酢酸エチル/トリエチルアミンとの間に分配した。有機相を分離し、水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空除去した。シリカのカラムクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチルで溶離すると、所望生成物の遊離塩基が得られ、これをエーテル性 HCl で酸性化した。沈澱を濾過により集めると、生成物が黄色固体状物として得られ (0.210 g、70%)、これは 120℃ 以上において分解した; (実測値: C、64.13; H、5.09; N、9.66。C₂₃H₂₁N₃O₃·HCl·0.4 H₂O についての計算値: C、64.08; H、5.33; N、9

. 75%) ; δH [2H_6] -DMSO 10.93 (1H, b, NH)、8.70 (1H, s, 2-H)、7.96 (1H, d, 8-H)、7.75 (1H, d, 7-H)、7.64 (2H, d, 2'-H, 6'-H)、7.55-7.30 (5H, m, 5 \times Ph-H)、7.10 (2H, d, 3'-H, 5'-H)、5.15 (2H, s, CH₂)、4.15 (3H, s, OCH₃)、4.00 (3H, s, OCH₃) ; m/z (%) 387 (M⁺) ; ν_{max} (KBr ディスク) / cm^{-1} 1632、1610。

実施例 37

5, 6-ジメトキシ-4-(4-フェノキシアニリノ) キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-5, 6-ジメトキシキナゾリン (0.150 g、0.51 mmol)

1) および 4-フェノキシアニリン (0.200 g、1.0 mmol) を、2-プロパノール (10 ml) 中で還流において10分間反応させた。2-プロパノールを真空除去し、残留する黄色固体状物をアセトンで洗浄し、次いで酢酸エチル/トリエチルアミンとの間に分配した。有機相を分離し、水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空除去した。シリカのカラムクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチルで溶離すると、所望生成物の遊離塩基が得られ、これをエーテル性HClで酸性化した。沈澱を濾過により集めると、生成物が黄色固体状物として得られ (0.110 g、58%)、これは100℃以上において分解した ; (実測値 : C、63.74 ; H、4.83 ; N、9.95。C₂₃H₁₉N₃O₃ · HCl · 0.25 H₂O についての計算値 : C、63.77 ; H、4.99 ; N、10.14%) ; δH [2H_6] -DMSO 10.95 (1H, b, NH)、8.75 (1H, s, 2-H)、7.97 (1H, d, 8-H)、7.73 (3H, m, 7-H, 2'-H, 6'-H)、7.40 (2H, t, 2 \times Ph-H)、7.25-7.00 (3H, m, 3 \times Ph-H)、7.10 (2H, d, 3'-H, 5'-H)、4.15 (3H, s, OCH₃)、4.05 (3H, s, OCH₃) ; m/z (%) 373 (M⁺) ; ν_{max} (KBr ディスク) / cm^{-1} 1624、1607。

実施例 38

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6-フルオロキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6-フルオロキナゾリン (0.180 g、1.0 mmol) および 4-ベンジルオキシアニリン (0.180 g、0.9 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (9 ml) 中で反応させた。生成物は黄色固体状物として得られた (0.300 g、87%) 融点 192-195℃; (実測値: C、65.42; H、4.34; N、10.90。C₂₁H₁₆FN₃O · HCl · 0.2 H₂O についての計算値: C、65.44; H、4.55; N、10.90%);

δ H [²H₆] -DMSO 11.41 (1H、b、NH)、8.86 (1H、s、2-H)、8.80 (1H、s、5-H)、8.08-7.96 (2H、m、7-H、8-H)、7.66 (2H、d、2'-H、6'-H)、7.53-7.32 (5H、m、5×Ph-H)、7.15 (2H、d、3'-H、5'-H)、5.16 (2H、s、CH₂); m/z (%) 345 (M⁺); ν_{\max} (KBr ディスク) / cm⁻¹ 1639、1616。

実施例 39

6-フルオロ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6-フルオロキナゾリン (0.175 g、0.96 mmol) および 4-フェノキシアニリン (0.175 g、0.94 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (10 ml) 中で反応させた。生成物は黄色固体状物として得られた (0.240 g、69%) 融点 200℃以上において分解した; (実測値: C、65.20; H、4.07; N、11.30。C₂₀H₁₄FN₃O · HCl についての計算値: C、65.31; H、4.11; N、11.43%); δ H [²H₆] -DMSO 11.72 (1H、b、NH)、8.95 (1H、d、5-H)、8.87 (1H、s、2-H)、8.14-7.96 (2H、m、7-H、8-H)、7.78 (2H、d、2'-H、6'-H)、7.42 (2H、t、2×Ph-H)、7.22-7.03 (5H、m、3'-H、5'-H、3×Ph-H); m/z (%) 331 (M⁺); ν_{\max} (KBr ディスク) / cm⁻¹ 1614。

実施例 40

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-7-フルオロキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-7-フルオロキナゾリン (0.500 g、2.7 mmol) および4-ベンジルオキシアニリン (0.520 g、2.6 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (30 ml) 中で10分間反応させた。生成物は黄色固体

状物として得られた (0.350 g、33%) 融点170℃以上において分解した; (実測値: C、66.18; H、4.50; N、11.25。C₂₁H₁₆FN₃O·HCl についての計算値: C、66.06; H、4.49; N、11.01%); δ H [²H₆] -DMSO 11.39 (1H、b、NH)、8.90 (1H、m、5-H)、8.80 (1H、s、2-H)、7.75 (1H、m、6-H)、7.70 (1H、m、8-H)、7.60 (2H、d、2'-H、6'-H)、7.53-7.32 (5H、m、5×Ph-H)、7.12 (2H、d、3'-H、5'-H)、5.14 (2H、s、CH₂); m/z 345 (M⁺); ν max (KBrディスク) / cm⁻¹ 1624、1605。

実施例 4 1

7-フルオロ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-7-フルオロキナゾリン (0.230 g、1.26 mmol) および4-フェノキシアニリン (0.230 g、1.24 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (20 ml) 中で20分間反応させた。生成物は黄色固体状物として得られた (90 mg、19%) 融点209-2110℃; (実測値: C、65.10; H、4.12; N、11.55。C₂₀H₁₄FN₃O·HCl についての計算値: C、65.31; H、4.11; N、11.43%); δ H [²H₆] -DMSO 11.32 (1H、b、NH)、8.90 (1H、m、5-H)、8.83 (1H、s、2-H)、7.80-7.65 (4H、m、6-H、8-H、2'-H、6'-H)、7.42 (2H、t、2×Ph-H)、7.21-7.02 (5H、m、3'-H、5'-H、3×Ph-H); m/z 331 (M⁺); ν max (KBrディスク) / cm⁻¹ 1626。

実施例 4 2

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-7-クロロキナゾリン塩酸塩

4, 7-ジクロロキナゾリン (0.300 g、1.51 mmol) および 4-

ベンジルオキシアニリン (0.300 g、1.51 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (5 ml) 中で10分間反応させた。このようにして生成物は黄色固体状物として得られた (0.566 g、93%) 融点 230-233℃; (実測値: C、62.53; H、4.25; N、10.43。C₂₁H₁₇ClN₃O·HCl·0.3H₂O についての計算値: C、62.48; H、4.39; N、10.41%) ; δ H [²H₆] -DMSO 11.71 (1H、br s、NH)、8.88 (1H、d、J 9、5-H)、8.84 (1H、s、2-H)、8.04 (1H、s、8-H)、7.89 (1H、d、J 9、6-H)、7.64 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.30-7.51 (5H、m、5×PhH)、7.13 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、5.18 (2H、s、CH₂) ; m/z (%) 361 (56、M⁺)、270 (100) ; ν_{\max} (KBr ディスク) /cm⁻¹ 1632、1641、1566、1508、1373、1248。

実施例 43

4- (4-ベンジルオキシアニリン) -5-クロロキナゾリン塩酸塩

4, 5-ジクロロキナゾリン (0.250 g、1.26 mmol) および 4-ベンジルオキシアニリン (0.250 g、1.25 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (12 ml) 中で反応させた。このようにして生成物は黄色固体状物として得られた (0.250 g、50%) 融点 170-173℃; (実測値: C、62.90; H、4.20; N、10.40。C₂₁H₁₆ClN₃O·HCl·0.1H₂O についての計算値: C、63.04; H、4.33; N、10.50%) ; δ H [²H₆] -DMSO 10.53 (1H、b、NH)、8.78 (1H、s、2-H)、7.98 (1H、t、7-H)、7.95-7.86 (2H、m、6-H、8-H)、7.60 (2H、d、2'-H、6'-H)、7.50-7.30 (5H、m、5×Ph-H)、7.11 (2H、d、3'-

H、5'-H)、5.19 (2H、s、CH₂) ; m/z (%) 361/363 (M⁺) ; ν_{\max} (KBrディスク) / cm⁻¹ 1626、1605。

実施例 4 4

5-クロロ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4,5-ジクロロキナゾリン (0.200 g、1.0 mmol) および4-フェノキシアニリン (0.200 g、1.1 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (6 ml) 中で15分間反応させた。生成物は黄色固体状物として得られた (0.144 g、37%)、これは140℃において分解した；(実測値：C、61.40；H、3.80；N、10.66。C₂₀H₁₄N₃O·HCl·0.4 H₂Oについての計算値：C、61.36；H、4.07；N、10.73。δH [²H₆] -DMSO 10.68 (1H、b、NH)、8.84 (1H、s、2-H)、8.01 (2H、m)、7.91 (1H、d)、7.70 (2H、d、2'-H、6'-H)、7.42 (2H、t、2×Ph-H)、7.22-7.05 (5H、m、3'-H、5'-H、3×Ph-H) ; m/z (%) 346/348 (M+1⁺) ; ; ν_{\max} (KBrディスク) / cm⁻¹ 1634、1610。

実施例 4 5

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6-クロロキナゾリン塩酸塩

4,6-ジクロロキナゾリン (0.200 g、1.0 mmol) および4-ベンジルオキシアニリン (0.210 g、1.0 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (5 ml) 中で反応させた。このようにして生成物は黄色固体状物として得られた (0.360 g、90%) ; (実測値：C、62.05；H、4.24；N、10.08。C₂₁H₁₆ClN₃O·HCl·0.5 H₂Oについての計算値：C、61.93；H、4.45；N、10.32%) ; δH [²H₆] -DMSO 11.60 (1H、b、NH)、9.11 (1H、s、5-H)、8

85 (1H、s、2-H)、8.10 (1H、d、7-H)、8.01 (1H、d、8-H)、7.68 (2H、d、2'-H、6'-H)、7.50-7.3

0 (5H、m、5×Ph-H)、7.14 (2H、d、3'-H、5'-H)、
5.14 (2H、s、CH₂) ; m/z (%) 361/363 (M⁺)。

実施例 4 6

6-クロロ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4, 6-ジクロロキナゾリン (0.150 g、0.75 mmol) および 4-フェノキシアニリン (0.150 g、0.81 mmol) を、手順 B に従い 2-プロパノール (5 ml) 中で 2 分間反応させた。生成物は黄色固体状物として得られた (0.205 g、71%) 融点 214-216℃; (実測値: C、61.40; H、3.81; N、10.78。C₂₀H₁₄ClN₃O·HCl·0.4H₂O についての計算値: C、61.36; H、4.07; N、10.73%) ; δ H [²H₆] -DMSO 11.45 (1H、d、NH)、9.05 (1H、s、5-H)、8.89 (1H、s、2-H)、8.10 (1H、d、7-H)、7.98 (1H、d、8-H)、7.79 (2H、d、2'-H、6'-H)、7.45 (2H、t、2×Ph-H)、7.22-7.00 (5H、m、3'-H、5'-H、3×Ph-H) ; m/z 348/350 (M+1⁺) ; ν_{max} (KBr ディスク) / cm⁻¹ 1632、1612。

実施例 4 7

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6, 7-ジクロロキナゾリン塩酸塩

4, 6, 7-トリクロロキナゾリン (0.070 g、0.30 mmol) および 4-ベンジルオキシアニリン (0.110 g、0.55 mmol) を、手順 B に従い 2-プロパノール (5 ml) 中で 5 分間反応させた。2-プロパノールを真空除去し、反応混合物をアセトンで粉砕すると、生成物は黄色固体状物として得られた (0.080 g、62%) 融点 237-238℃; (実測値: C、57

70; H、3.55; N、9.54。C₂₁H₁₅Cl₂N₃O·HCl·0.25H₂O についての計算値: C、57.68; H、3.80; N、9.61%) ; δ H [²H₆] -DMSO 11.08 (1H、b、NH)、9.10 (1H、s)、8.77 (1H、s)、8.10 (1H、s)、7.68 (2H、d、2'-

H、6' -H)、7. 50-7. 30 (5H、m、5×Ph-H)、7. 12 (2H、d、3' -H、5' -H)、5. 19 (2H、s、CH₂) ; m/z 395 / 397 / 399 (M⁺) ; ν_{max} (KBrディスク) / cm⁻¹ 1630、1605。

実施例 48

4 - (4 - ベンジルオキシアニリン) - 6 - プロモキナゾリン塩酸塩

4 - クロロ - 6 - プロモキナゾリン (0. 250 g、1. 0 mmol) および 4 - ベンジルオキシアニリン (0. 250 g、1. 3 mmol) を 2 - プロパノール (6 ml) 中に溶解し、10 分間加熱還流させた。この溶液を室温に放冷し、2 - プロパノールを真空除去した。得られる固体状物をアセトンで粉砕すると、生成物が黄色固体状物として得られた (0. 390 g、88%) ; (実測値 : C、56. 38 ; H、3. 82 ; N、9. 24。C₂₁H₁₆N₃O · HCl · 0. 25 H₂O についての計算値 : C、56. 39 ; H、3. 94 ; N、9. 40%) ; δH [²H₆] - DMSO 11. 60 (1H、b、NH)、9. 21 (1H、s、5-H)、8. 86 (1H、s、2-H)、8. 20 (1H、d、7-H)、7. 90 (1H、d、8-H)、7. 65 (2H、d、2' -H、6-H)、7. 50-7. 25 (5H、m、Ph-H)、7. 10 (2H、d、3' -H、5' -H)、5. 15 (2H、s、CH₂) ; m/z 405 / 407 (M⁺)。

実施例 49

6 - プロモ - 4 - (4 - フェノキシアニリン) キナゾリン塩酸塩

6 - プロモ - 4 - クロロキナゾリン (0. 150 g、0. 62 mmol) および 4 - フェノキシアニリン (0. 150 g、0. 81 mmol) を、手順Bに従い 2 - プロパノール (6 ml) 中で2分間反応させた。生成物は黄色固体状物として得られた (0. 130 g、49%) ; (実測値 : C、54. 85 ; H、3. 45 ; N、9. 58。C₂₀H₁₄N₃O · HCl · 0. 5 H₂O についての計算値 : C、54. 88 ; H、3. 68 ; N、9. 60%) ; δH [²H₆] - DMSO 11. 59 (1H、d、NH)、9. 21 (1H、s、5-H)、8. 88 (1H、s、2-H)、8. 20 (1H、d、7-H)、7. 92 (1H、d、8-H)

H)、7.72 (2H、d、2'-H、6'-H)、7.45 (2H、t、2×Ph-H)、7.22-7.00 (5H、m、3'-H、5'-H、3×Ph-H); m/z 392/394 (M^+); ν_{\max} (KBrディスク) $/\text{cm}^{-1}$ 1630、1610。

実施例50

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6-ヨードキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6-ヨードキナゾリン (0.360g、1.24mmol) および4-ベンジルオキシアニリン (0.320g、1.61mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (10ml) 中で2分間反応させた。生成物は黄色固体状物として得られた (0.440g、72%) 融点204-207℃; (実測値: C、51.11; H、3.52; N、8.32。C₂₁H₁₆IN₃O·HCl·0.2H₂Oについての計算値: C、51.13; H、3.56; N、8.52%) ; δ H [²H₆] -DMSO 11.51 (1H、b、NH)、9.27 (1H、s、5-H)、8.86 (1H、s、2-H)、8.34 (1H、d、7-H)、7.75 (1H、d、8-H)、7.64 (2H、d、2'-H、6'-H)、7.51-7.30 (5H、m、5×Ph-H)、7.12 (2H、d、3'-H、5'-H)、5.18 (2H、s、CH₂); m/z (%) 453 (M^+); ν_{\max} (KBrディスク) $/\text{cm}^{-1}$ 1632、1603。

実施例51

6-ヨード-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6-ヨードキナゾリン (0.350g、1.2mmol) および4-フェノキシアニリン (0.300g、1.6mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (15ml) 中で反応させた。生成物を黄色固体状物として得られた (0.370g、65%) 融点237-239℃; (実測値: C、50.23; H、3.06; N、8.78。C₂₀H₁₄IN₃O·HClについての計算値: C、50.49; H、3.18; N、8.83%) ; δ H [²H₆] -DMSO 11.41 (1H、b、NH)、9.27 (1H、s、5-H)、8.89 (1H、s、2-H)、8.34 (1H、d、7-H)、7.75 (3H、m、8

-H、2'-H、6'-H)、7.41 (2H、t、2×Ph-H)、7.22-7.04 (5H、m、3'-H、5'-H、3×Ph-H) ; m/z (%) 349 (M⁺) ; ν_{\max} (KBrディスク) / cm^{-1} 1624、1605。

実施例52

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6-トリフルオロメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6-トリフルオロメトキシキナゾリン (0.360 g、1.45 mmol) および4-ベンジルオキシアニリン (0.390 g、1.96 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (4 ml) 中で反応させた。生成物は黄色固体状物として得られた (0.500 g、77%)、これは180℃以上において分解した；(実測値：C、58.71；H、3.76；N、9.23。C₂₂H₁₆F₃N₃O₂·HClについての計算値：C、59.00；H、3.83；N、9.38%) ; δ H [²H₆] -DMSO 11.40 (1H、b、NH)、8.87 (1H、s、5'-H)、8.83 (1H、s、2-H)、8.05 (2H、s、7-H、8-H)、7.63 (2H、d、2'-H、6'-H)、

7.51-7.30 (5H、m、5×Ph-H)、7.12 (2H、d、3'-H、5'-H)、5.15 (2H、s、CH₂) ; m/z 411 (M⁺) ; ν_{\max} (KBrディスク) / cm^{-1} 1639、1616。

実施例53

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-7-(トリフルオロメチル)キナゾリン (0.100 g、0.43 mmol) および4-ベンジルオキシアニリン (0.090 g、0.45 mmol) を、2-プロパノール (4 ml) 中で還流において4時間反応させた。溶媒を真空除去し、残留物をアセトンで洗浄した。固体状物を酢酸エチルと水性重炭酸ナトリウム溶液との間に分配した。有機相を乾燥し (MgSO₄)、溶媒を真空除去した。得られる固体状物をアセトン中に溶解し、エーテル性HClで処理して塩を沈澱させ、これを濾過により集めると、生成物が黄色固体状物として

得られた (0.035 g, 19%)、これは 270℃ 以上において分解した； (実測値：C、60.28；H、3.79；N、9.70。 $C_{22}H_{16}F_3N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ についての計算値：C、60.18；H、4.09；N、9.57%)； δH [2H_6] -DMSO 11.02 (1H、b、NH)、8.93 (1H、d、5-H)、8.81 (1H、s、2-H)、8.17 (1H、s、8-H)、8.07 (1H、d、6-H)、7.65 (2H、d、2'-H、6'-H)、7.53-7.26 (5H、m、5×Ph-H)、7.13 (2H、d、3'-H、5'-H)、5.18 (2H、s、CH₂)； m/z 395 (M^+)； ν_{max} (KBr ディスク) / cm^{-1} 1616。

実施例 54

4-(4-ベンジルオキシアニリン)-6-ニトロキナゾリン塩酸塩および遊離塩基

4-クロロ-6-ニトロキナゾリン (0.600 g, 2.9 mmol) および 4-ベンジルオキシアニリン (0.600 g, 3.0 mmol) を手順 B に従い 2-プロパノール (30 ml) 中で反応させると、生成物が黄色固体状物として得られた (0.900 g, 77%) 融点 222-223℃； (実測値：C、61.13；H、4.11；N、13.41。 $C_{21}H_{16}N_4O_3 \cdot HCl \cdot 0.2H_2O$ についての計算値：C、61.13；H、4.25；N、13.58%)； δH [2H_6] -DMSO 11.58 (1H、b、NH)、9.78 (1H、s、5-H)、8.87 (1H、s、2-H)、8.70 (1H、d、7-H)、8.08 (1H、d、8-H)、7.66 (2H、d、2'-H、6'-H)、7.52-7.30 (5H、m、5×Ph-H)、7.13 (2H、d、3'-H、5'-H)、5.18 (2H、s、CH₂)； m/z 372 (M^+)； ν_{max} (KBr ディスク) / cm^{-1} 1635、1614。

この物質の一部分 (0.800 g, 1.94 mmol) を酢酸エチル/トリエチルアミンと水との間に分配することによって、遊離塩基に変換した。有機相を水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空下に濃縮すると、遊離塩基が黄色固体状物として得られた (0.690 g, 97%)、これをそれ以上精製しないで使

用した。

実施例 5 5

6-アミノ-4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6-ニトロキナゾリン (1 g、2.9 mmol) およびラネーニッケル (Fluka から入手可能、メタノールで前もって洗浄した) をメタノール (50 ml) 中に懸濁させた。ヒドラジン水和物 (11 ml) を滴下し、反応混合物を周囲温度において3時間攪拌した。溶媒を真空除去し、反応混合物を水で希釈した。沈澱を濾過し、水で洗浄し、60℃において真空乾燥すると、生成物がベージュ色固体状物として得られた (0.90

0 g、99%) ; (実測値 : C、71.61 ; H、5.43 ; N、15.80。
 $C_{21}H_{18}N_4O \cdot 0.5H_2O$ についての計算値 : C、71.78 ; H、5.45 ; N、15.94%)。δH [2H_6] -DMSO 9.12 (1H、b、NH)、8.26 (1H、s、2-H)、7.71 (2H、d、2'-H、6'-H)、7.53-7.30 (7H、m、5-H、8-H、5×Ph-H)、7.21 (1H、d、7-H)、7.01 (2H、d、3'-H、5'-H)、5.43 (2H、b、NH₂)、5.12 (2H、s、CH₂) ; m/z (%) 342 (M⁺) ; ν_{max} (KBr ディスク) / cm⁻¹ 3309、3200、1632、1601。

実施例 5 6

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6-ウレイドキナゾリン

6-アミノ-4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン (0.170 g、0.50 mmol) を酢酸エチル (40 ml) 中に溶解し、酢酸エチル (20 ml) 中のトリホスゲン溶液 (0.150 g、0.51 mmol) に滴下した。添加が完結したとき、反応混合物を10分間攪拌し、次いで0.880アンモニア (25 ml) を添加した。溶媒を真空除去し、残留物水で洗浄し、60℃において真空乾燥すると、生成物が黄色固体状物として得られた (0.100 g、52%) ; δH [2H_6] -DMSO 9.50 (1H、b、NH)、8.67 (1H、b、NH)、8.39 (1H、s、2-H)、8.29 (1H、s、5-H

)、7.88 (1H、d、7-H)、7.67 (3H、m、6-H、2'-H、6'-H)、7.50-7.30 (5H、m、5×Ph-H)、7.03 (2H、d、3'-H、5'-H)、5.99 (2H、b、NH₂)、5.12 (2H、s、CH₂) ; m/z 386 (M+1') ; ν_{max} (KBrディスク) / cm⁻¹ 3470、3309、1657、1634、1607。

実施例 57

6-アセトアミド-4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン

6-アミノ-4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン (0.200 g、0.58 mmol) を、無水酢酸 (0.06 ml、0.58 mmol) とジメチルアセトアミド (2 ml) 中で80時間反応させた。この溶液を水で希釈し、沈澱を濾過により集め、水で洗浄し、60℃において乾燥すると、生成物がベージュ色固体状物として得られた (0.150 g、67%) ; 融点 225-228℃ ; (実測値 : C、68.01 ; H、5.55 ; N、13.74。C₂₃H₂₀N₄O₂ · 1.2 H₂O についての計算値 : C、68.03 ; H、5.56 ; N、13.80%) ; δ H [²H₆] -DMSO 10.14 (1H、b、NH)、9.58 (1H、b、NH)、8.59 (1H、s、5-H)、8.41 (1H、s、2-H)、7.80 (1H、d、7-H)、7.70 (1H、d、8-H)、7.64 (2H、d、2'-H、6'-H)、7.50-7.29 (5H、m、5×Ph-H)、7.03 (2H、d、3'-H、5'-H)、5.12 (2H、s、CH₂)、2.10 (3H、s、CH₃)。

実施例 58

6-ニトロ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6-ニトロキナゾリン (0.130 g、0.62 mmol) および4-フェノキシアニリン (0.130 g、0.70 mmol) を2-プロパノール (3 ml) 中で手順Bに従い反応させると、生成物がオレンジ色固体状物として得られ (0.200 g、82%)、これは200℃以上において分解した ; (実測値 : C、60.35 ; H、3.79 ; N、13.94。C₂₀H₁₄N₄O₃ · HCl · 0.2 H₂O についての計算値 : C、60.29 ; H、3.90 ; N、

14.06%) ; $\delta H [^2H_6] - DMSO$ 11.78 (1H, b, NH)、9.85 (1H, s, 5-H)、8.91 (1H, s, 2-H)、8.72 (1H

d, 7-H)、8.15 (1H, d, 8-H)、7.78 (2H, d, 2'-H、6'-H)、7.48 (2H, t, 2×Ph-H)、7.30-7.00 (6H, m, 3'-H、5'-H、3×Ph-H) ; m/z 359 ($M+1^+$) ; ν_{max} (KBr ディスク) $/cm^{-1}$ 1635、1616。

この物質を酢酸エチル/トリエチルアミンと水との間に分配により遊離塩基に変換した。有機相を水で洗浄し、乾燥し ($MgSO_4$)、真空下に濃縮すると、遊離塩基が黄色固体状物として得られ、これをそれ以上精製しないで使用した。

実施例 59

6-アミノ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン

6-ニトロ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン (0.250 g、0.70 mmol) および 10%炭素担持パラジウム (0.025 g) をエタノール (15 ml) の中に懸濁させた。アンモニウムホルメート (0.250 g、4.0 mmol) を添加し、反応混合物を室温において 3 時間攪拌した。この混合物をヒフロを通して濾過し、溶媒を真空除去した。シリカのカラムクロマトグラフィーにかけ、酢酸エチルで溶離すると、生成物が黄色固体状物として得られた (0.100 g、44%) 融点 187-191℃ ; (実測値 : C、71.97 ; H、4.82 ; N、16.52。 $C_{20}H_{16}N_4O \cdot 0.3H_2O$ についての計算値 : C、71.97 ; H、4.82 ; N、16.79%) ; $\delta H [^2H_6] - DMSO$ 9.70 (1H, b, NH)、8.83 (1H, s, 2-H)、7.38 (2H, d, 2'-H、6'-H)、7.53 (1H, d, 8-H)、7.45-7.30 (3H, m, 5-H、2×Ph-H)、7.25 (1H, d, 7-H)、7.20-6.90 (5H, m, 3'-H、5'-H、3×Ph-H)、5.50 (2H, b, NH_2) ; m/z 328 (M^+) ; ν_{max} (KBr ディスク) $/cm^{-1}$ 3340、3217、1632。

実施例 604-(4-ベンジルオキシアニリノ)-7-ニトロキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-7-ニトロキナゾリン (1.2 g、5.7 mmol) および 4-ベンジルオキシアニリン (1.2 g、6.0 mmol) を 2-プロパノール (50 ml) 中で手順 B に従い反応させると、生成物がオレンジ色固体状物として得られた (2 g、86%) 融点 195-198℃; (実測値: C、60.55; H、4.25; N、13.61。C₂₁H₁₆N₄O₃·HCl·0.4 H₂O についての計算値: 60.62; H、4.31; N、13.47%) ; δ H [²H₆] -DMSO 11.42 (1H、b、NH)、9.02 (1H、d、5-H)、8.87 (1H、s、2-H)、8.11 (1H、s、8-H)、8.48 (1H、d、6-H)、7.68 (2H、d、2'-H、6'-H)、7.51-7.30 (5H、m、5×Ph-H)、7.11 (2H、d、3'-H、5'-H)、5.16 (2H、s、CH₂) ; m/z 372 (M⁺) ; ν_{\max} (KBr ディスク) / cm^{-1} 1626。

この物質の一部分 (1.8 g、4.33 mmol) を酢酸エチル/トリエチルアミンと水との間に分配により遊離塩基に変換した。有機相を水で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、真空下に濃縮すると、遊離塩基が黄色固体状物 (1.5 g、93%) として得られ、これをそれ以上精製しないで使用した。

実施例 617-アミノ-4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-7-ニトロキナゾリン (0.100 g、0.27 mmol) および ラネーニッケル (Fluka から入手可能、メタノールで前もって洗浄した) を メタノール (10 ml) 中に懸濁させた。ヒドラジン水和物 (1 ml) を滴下し、反応混合物を周囲温度において 10 分間攪拌した。反応混合物を濾過し、溶媒を真空除去した。この溶液を水で希釈し、沈澱を濾過

により集め、水で洗浄し、60℃において真空乾燥すると、生成物がベージュ色固体状物として得られた (0.060 g、65%) 融点 249-251℃; (実

測値：C、72.28；H、5.17；N、15.96。C₂₁H₁₈N₄O・0.4H₂Oについての計算値：C、72.14；H、5.42；N、16.03。
 δ H [²H₆] -DMSO 9.15 (1H、b、NH)、8.26 (1H、s、2-H)、8.11 (1H、d、5-H)、7.65 (2H、d、2'-H、6'-H)、7.51-7.30 (5H、m、5×Ph-H)、7.00 (2H、d、3'-H、5'-H)、6.88 (1H、d、6-H)、6.59 (1H、s、8-H)、5.88 (2H、b、NH₂)、5.10 (2H、s、CH₂)；
 m/z (%) 342 (M⁺)； ν_{\max} (KBrディスク) / cm⁻¹ 3488、3365、1630、1614。

実施例 6 2

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-7-(3,3-ジメチルウレイド)キナゾリン

アセトンおよび酢酸エチルの1:1混合物中に溶解した7-アミノ-4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン(0.170g、0.50mmol)を、酢酸エチル(20ml)中に溶解したトリホスゲン(0.150g、0.51mmol)に滴下した。添加が完結したとき、反応混合物を10分間攪拌し、次いでジメチルアミンを反応混合物に5分間泡立てて通入した。溶媒を真空除去し、残留物を酢酸エチルと水との間に分配した。有機相を水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)、真空下に濃縮した。酢酸エチル/ペトルールで粉碎すると、生成物が黄色固体状物として得られ(0.102g、50%)、これは200℃以上において分解した；(実測値：C、69.93；H、5.55；N、16.81。C₂₄H₂₃N₅O₂についての計算値：C、69.72；H、5.61；N、16.94%)； δ H [²H₆] -DMSO 9.42 (1H、d、NH)、8.67

(1H、b、NH)、8.42 (1H、s、2-H)、8.33 (1H、d、5-H)、7.90 (1H、s、8-H)、7.75 (1H、d、6-H)、7.69 (2H、d、2'-H、6'-H)、7.53-7.28 (5H、m、5×Ph-H)、7.03 (2H、d、3'-H、5'-H)、5.12 (2H、s、CH₂)、2.96 (6H、s、2×CH₃)；m/z (%) 413 (M⁺)；

ν_{\max} (KBrディスク) / cm^{-1} 3306、1659、1622、1605。

実施例 6 3

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-7-ウレイドキナゾリン

アセトンおよび酢酸エチルの1:1混合物(40ml)中に溶解した7-アミノ-4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン(0.170g、0.50mmol)を、酢酸エチル(20ml)中に溶解したトリホスゲン(0.150g、0.51mmol)に滴下した。添加が完結したとき、反応混合物を10分間攪拌し、次いで0.880アンモニア(25ml)を添加した。溶媒を真空除去し、残留物を水で洗浄し、60℃において真空乾燥すると、生成物が黄色固体状物として得られ(0.093g、48%)；これは270℃以上において分解した；(実測値：C、66.23；H、4.76；N、17.75。 $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ についての計算値：C、66.48；H、5.16；N、17.62%)； δH [$^2\text{H}_6$] -DMSO 9.44(1H、b、NH)、8.96(1H、b、NH)、8.49(1H、s、2-H)、8.32(1H、d、5-H)、7.85(1H、s、8-H)、7.69(2H、d、2'-H、6'-H)、7.55(1H、d、6-H)、7.50-7.28(5H、m、5×Ph-H)、7.02(2H、d、3'-H、5'-H)、6.02(2H、b、NH₂)、5.11(2H、s、CH₂)； m/z 386 ($M+1'$)； ν_{\max} (KBrディスク) / cm^{-1} 3329、1713、1635、1605。

実施例 6 4

7-アセトアミド-4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン

7-アミノ-4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン(2.00g、0.58mmol)を、ジメチルアセトアミド(2ml)中で無水酢酸(0.06ml、0.58mmol)と80時間反応させた。反応混合物をアセトンで希釈し、沈澱を濾過により集め、アセトンで洗浄し、60℃において乾燥すると、生成物がクリーム色固体状物として得られ(0.140g、62%)これは300℃まで溶融しなかった；(実測値：C、70.97；H、5.25；N、14

. 34。 $C_{23}H_{20}N_4O_2 \cdot 0.25H_2O$ についての計算値：C、71.03；
H、5.31；N、14.41%）； δH [2H_6] -DMSO 10.26 (1
H、b、NH)、9.51 (1H、b、NH)、8.43 (1H、s、2-H)
、8.39 (1H、d、5-H)、8.50 (1H、s、8-H)、7.69 (
3H、m、6-H、2'-H、6'-H)、7.50-7.30 (5H、m、5
 $\times Ph-H$)、7.03 (2H、d、3'-H、5'-H)、5.12 (2H、
s、 CH_2)、2.12 (3H、s、 CH_3)。

実施例 65

7-ニトロ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン

4-クロロ-7-ニトロキナゾリン (0.940 g、4.5 mmol) および
4-フェノキシアニリン (0.940 g、5 mmol) を、手順Bに従い2-ブ
ロパノール (30 ml) 中で反応させた。生成物は輝いた黄色固体状物として得
られた (1.5 g、84%) 融点 214-215℃；(実測値：C、60.82
；H、3.73；N、13.86。 $C_{20}H_{14}N_4O_3 \cdot HCl$ についての計算値：
C、60.84；H、3.83；N、14.19%)； δH [2H_6] -DMSO
11.45 (1H、b、NH)、9.10 (1H、d、5-H)、8.92 (
1H、s、2-H)、8.67 (1H、s、8-H)、8.46 (1H、d、6
-H)、

7.29 (2H、d、2'-H、6'-H)、7.43 (2H、t、2 $\times Ph-H$)、7.20-7.00 (5H、m、3'-H、5'-H、3 $\times Ph-H$)；
 m/z 358 (M^+)； ν_{max} (KBrディスク) $/cm^{-1}$ 1626。

この物質の一部分 (1 g、2.53 mmol) を酢酸エチル/トリエチルアミ
ンと水との間に分配により遊離塩基に変換した。有機相を水で洗浄し、乾燥し (
 $MgSO_4$)、真空下に濃縮すると、遊離塩基が黄色固体状物 (0.870 g、
96%) として得られ、これをそれ以上精製しないで特性決定した。

実施例 66

7-アミノ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン

6-ニトロ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン (0.100 g、0

． 28 mmol) および Pd/C (10%, 0.010 g) を、2-メトキシエタノール (20 ml) 中で1気圧において42時間攪拌しかつ水素化した。混合物をヒフロを通して濾過し、過剰のエタノール洗浄した。溶媒を一緒にした濾液および洗液から真空下に除去した。得られる油状物を酢酸エチル/ペトロールから再結晶化させると、生成物が白色固体状物として得られた (0.070 mg, 76%) ; (実測値: C, 70.89; H, 5.00; N, 16.11。C₂₀H₁₆N₄O · 0.67 H₂O についての計算値: C, 70.56; H, 5.13; N, 16.46%) ; δ H [²H₆] -DMSO 9.28 (1H, b, NH)、8.32 (1H, s, 2-H)、8.15 (1H, d, 5-H)、7.82 (2H, d, 2'-H, 6'-H)、7.39 (2H, t, 2×Ph-H)、7.12 (1H, t, 1×Ph-H)、7.17-6.97 (4H, m, 3'-H, 5'-H, 2×Ph-H)、6.90 (1H, d, 6-H)、6.71 (1H, s, 8-H)、6.40 (2H, d, NH₂) ; m/z (%) 328 (M⁺) : ν max (KBr ディスク) / cm⁻¹ 3336, 3213, 1630, 1616。

実施例 67

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6-メチルチオキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6-メチルチオキナゾリン (0.300 g, 1.4 mmol) および 4-ベンジルオキシアニリン (0.300 g, 1.5 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (6 ml) 中で反応させた。生成物は黄色固体状物として得られた (0.535 g, 93%)、これは190℃以上において分解した ; (実測値: C, 64.17; H, 4.80; N, 9.90。C₂₂H₁₉N₃OS · HCl · 0.2 H₂O についての計算値: C, 63.89; H, 4.97; N, 10.16%) ; δ H [²H₆] -DMSO 11.49 (1H, b, NH)、8.82 (1H, s, 2-H)、8.55 (1H, s, 5-H)、7.98 (1H, s, 7-H)、7.84 (1H, d, 8-H)、7.62 (2H, d, 2'-H, 6'-H)、7.50-7.30 (5H, m, 5×Ph-H)、7.12 (2H, d, 3'-H, 5'-H)、5.15 (2H, s, CH₃) ; m/z 373 (M⁺) ; ν max (KBr ディスク) / cm⁻¹ 1624, 1612。

実施例 68

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6-メチルスルホニルキナゾリンおよび
4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6-メチルスルフィニルキナゾリン

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6-メチルメルカプトキナゾリン塩酸塩 (0.331 g, 0.80 mmol) をメタノール (15 ml) 中に懸濁させ、混合物を氷/水浴で 0~5℃ に冷却した。水 (15 ml) を添加し、次いで Oxone™ (2 KHSO₅ · KHSO₄ · K₂SO₄, 0.370 g, 0.602 mmol, 1.2 mmol の酸化体) を 30 分かけて滴下した。混合物を 0~5℃ において 7 時間攪拌し、次いで室温に一夜冷却した。TLC は残留する出発物質および 2 種類の可能な生成物を示さなかった。反応混合物を酢酸エチルとブライソンの間に分配し、水性相の中に黄色がもはや残留しなくなるまで、水性相を

酢酸エチルでさらに抽出した。一緒にした有機抽出液を乾燥し (MgSO₄)、濃縮すると、黄色固体状物が得られた。混合物を熱 THF 中に溶解し、放冷し、酢酸エチルで処理した。黄色固体状物は結晶化し、その TLC はスルホキシドであることを示した。残留する溶液を濃縮し、シリカのカラムクロマトグラフィーにより精製し、メタノール/酢酸エチル (勾配溶離、0%-25%) で溶離した。溶離された最初の生成物はスルホン、4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6-メチルスルホニルキナゾリン (0.133 g, 38%) であり、これは薄黄色固体状物として得られた; δ H [²H₆] -DMSO 10.23 (1H, s, N-H)、9.19 (1H, s, 5-H)、8.62 (1H, s, 2-H)、8.25 (1H, d, J 9, 7-H)、7.93 (1H, d, J 8.5, 8-H)、7.67 (2H, d, J 9, 2'-H, 6'-H)、7.48 (2H, d, 7-H, 2''-H, 6''-H)、7.41 (2H, d, J 7.5, 3''-H, 5''-H)、7.34 (1H, t, J 7, 4''-H)、7.07 (2H, d, J 9, 3'-H, 5'-H)、5.15 (2H, s, CH₂)、3.32 (3H, s, SO₂CH₃); m/z (%) 405 (30, M⁺)、314 (100)、91 (62); ν max (KBr ディスク) /cm⁻¹ 1572、1535、1508、1431。

より極性の溶離液を使用すると、より極性の生成物が得られた。これを濃縮し、結晶化により前に得られた物質と一緒にする (TLCにより同定された) と、スホキシドが黄色固体状物として得られた (0.191 g、56%) ; δH [2H_6] -DMSO 10.01 (1H、s、N-H)、8.85 (1H、s、5-H)、8.59 (1H、s、2-H)、8.09 (1H、d、J 9、7-H)、7.91 (1H、d、J 9、8-H)、7.70 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.48 (2H、d、8-H、2''-H、6''-H)、7.42 (2H、d、J 8、3''-H、5''-H)、7.30-7.38 (1H、m、

4''-H)、7.06 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、5.12 (2H、s、CH₂)、2.87 (3H、s、SOCH₃) ; m/z (%) 389 (27、M⁺)、373 (29)、298 (48)、282 (100)、91 (61) ; ν_{max} (KBrディスク) / cm⁻¹ 1572、1531、1510、1488、1236。

実施例 69

6-メチルチオ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6-メチルチオキナゾリン (0.150 g、0.7 mmol) および4-フェノキシアニリン (0.150 g、0.8 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (6 ml) 中で反応させた。生成物は黄色固体状物として得られた (0.240 g、87%)、これは190℃以上において分解した ; (実測値 : C、63.49 ; H、4.56 ; N、10.63。C₂₁H₁₇N₃OS · HCl についての計算値 : C、63.71 ; H、4.58 ; N、10.61%) ; δH [2H_6] -DMSO 11.68 (1H、d、NH)、8.80 (1H、s、2-H)、8.64 (1H、s、5-H)、8.00 (1H、d、7-H)、7.93 (1H、d、8-H)、7.75 (2H、d、2'-H、6'-H)、7.46 (2H、t、2×Ph-H)、7.23-7.02 (5H、m、3'-H、5'-H、3×Ph-H) ; m/z 360 (M+1⁺) ; ν_{max} (KBrディスク) / cm⁻¹ 1624、1614。

実施例 70

6, 7-ジアセトキシ-4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン

水性臭化水素酸 (38%) (4 ml) を 6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-(1H)-オン (4-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシキナゾリン) (0.20 g, 0.97 mmol) に添加し、混合物を還流において10時間攪拌し、かつ加熱し、その後沈澱が形成した。混合物を冷却し、濾過し、沈澱をジエチルエーテ

ル/アセトン (50:50) で洗浄すると、6, 7-ジメトキシキナゾル-4-(1H)-オン臭化水素酸塩 (0.23 g, 92%) が白色固体状物として得られた、融点 > 360℃ (分解) ; (実測値: C、36.91; H、2.68; N、10.68。C₈H₈N₂O₃ · HBr についての計算値: C、37.09; H、2.72; N、10.81%) ; δ H [²H₆] -DMSO 8.99 (1H, s、2-H)、7.44 (1H, s、8-H)、7.18 (1H, s、5-H) ; m/z (%) 178 (15, M⁺)、73 (100)。

6, 7-ジメトキシキナゾル-4-(1H)-オン臭化水素酸塩 (0.050 g, 0.19 mmol) および無水酢酸 (5 ml) の攪拌した混合物を還流において1時間加熱し、次いで冷却すると、白色沈澱が形成した。混合物をアセトンで希釈し、濾過した。沈澱をジエチルエーテルで洗浄すると、6, 7-ジアセトキシキナゾル-4-(1H)-オン臭化水素酸塩 (0.052 g, 75%) が白色固体状物として得られた、融点 257-260℃ (分解) ; (実測値: C、41.91; H、3.19; N、8.26。C₁₂H₁₀N₂O₅ · HBr についての計算値: C、41.98; H、3.23; N、8.16%) ; δ H [²H₆] -DM SO 8.26 (1H, s, Ar-H)、7.98 (1H, s, Ar-H)、7.60 (1H, s, Ar-H) ; m/z (%) 262 (10, M⁺)、220 (40)、178 (100)。

6, 7-ジアセトキシキナゾル-4-(1H)-オン臭化水素酸塩 (0.50 g, 1.5 mmol) を塩化チオニル (10 ml) と混合し、2時間加熱還流させた。塩化チオニルを真空除去すると、黄色ゴム状物が得られた。このゴム状物的一部分 (0.065 g、純粋である場合 0.22 mmol) を 4-ベンジルオキシアニリン (0.088 g, 0.44 mmol) に添加し、次いでアセトン (

2 ml) を添加した。黄色沈澱がほとんど直ちに形成し、混合物を10分間攪拌した。混合物をアセトンで希釈し、沈澱を濾過により集めると、濾液の中に不

必要な不純物の大部分が残った (t l c により同定した)。黄色沈澱をジクロロメタン (3 ml) およびトリエタノールアミン (0.3 ml) の混合物中に溶解し、揮発性物質を真空除去した。クロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル) により、6, 7-ジアセトキシ-4-(4-ベンジルオキシアニリノ) キナゾリン (0.010 g, 10%) が白色固体状物として得られた、融点 195-196 °C; (実測値: C, 66.29; H, 4.63; N, 9.39。C₂₃H₂₁N₃O₃ · 0.5 H₂O についての計算値: C, 66.36; H, 4.90; N, 9.29%) ; δ H [²H₆] -DMSO 9.67 (1H, br s, NH)、8.52 (1H, s, 2-H または 8-H)、8.45 (1H, s, 2-H または 8-H)、7.72-7.62 (3H, m, 5-H, 2'-H, 6'-H)、7.49 (2H, d, J 8, 2''-H, 6''-H)、7.40 (3H, t, J 8, 3''-H, 5''-H)、7.35 (1H, t, J 8, 4''-H)、7.05 (2H, d, J 9, 3'-H, 5'-H)、5.12 (2H, s, OCH₂)、2.38 (6H, 2×s, 2×OCOCH₃) ; m/z (%) 444 (100, M+1⁺) ; ν_{max} (KBr ディスク) /cm⁻¹ 1774、1574、1533、1510、1427、1211。

実施例 7 1

6, 7-ジアセトキシ-4-(3-フェノキシ) アニリノキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジアセトキシキナゾリン (0.126 g; 0.5 mmol) および 3-フェノキシアニリン (0.111 g; 0.60 mmol) を、手順 B に従い 2-プロパノール (4 ml) 中で 35 分間反応させた。このようにして生成物は薄黄色プリズム状物質として得られた (0.189 g, 86%) 融点 256-257 °C (泡立つ) ; (実測値: C, 65.23; H, 5.48; N, 9.39。C₂₄H₂₃N₃O₃ · HCl · 0.25 H₂O についての計算値: C, 65.15; H, 5.54; N, 9.50) ; t l c (酢酸エチル) R_f 0.37 ;

H [$^2\text{H}_6$] -DMSO 11.34 (1H, br s, NH)、8.77 (1H, s, 2-H)、8.16 (1H, s, 8-H)、7.32-7.59 (5H, m, 5-H, 5'-H, 6'-H, 3''-H, 5''-H)、7.30 (1H, s, 2'-H)、7.19 (1H, t, J 9, 4''-H)、7.10 (2H, d, J 9, 2''-H, 6''-H)、6.93 (1H, d, J 9, 4'-H)、4.26 (4H, t, J 7, $2 \times \text{OCH}_2$)、1.42 (6H, t, J 7, $2 \times \text{CH}_3$) ; m/z (%) 401 (100, M^+)。

実施例 7 2

6, 7-ジエトキシ-4-(4-フェノキシ)アニリノキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジエトキシキナゾリン (0.126 g; 0.50 mmol) および 4-フェノキシアニリン (0.111 g; 0.60 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (4 ml) 中で30分間反応させた。このようにして生成物は淡黄色プリズム状物質として得られた (0.191 g, 87%) 融点 262-263℃; (実測値: C, 65.69; H, 5.53; N, 9.52。 $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ についての計算値: C, 65.83; H, 5.48; N, 9.60); tlc (酢酸エチル) Rf 0.35; δ H [$^2\text{H}_6$] -DMSO 11.20 (1H, br s, NH)、8.76 (1H, s, 2-H)、8.32 (1H, s, 8-H)、7.71 (2H, d, J 9, 2'-H, 6'-H)、7.37-7.50 (3H, m, 5-H, 3''-H, 5''-H)、7.03-7.23 (5H, m, 3'-H, 5'-H, 2''-H, 4''-H, 6''-H)、4.20-4.39 (4H, m, $2 \times \text{OCH}_2$)、1.40-1.53 (6H, m, $2 \times \text{CH}_3$) ; m/z (%) 401 (100, M^+)。

実施例 7 3

4-(4-ベンジルオキシ)アニリノ-6, 7-ジエトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジエトキシキナゾリン (0.089 g; 0.35 mmol) および 4-ベンジルオキシアニリン (0.080 g; 0.40 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (3 ml) 中で30分間反応させた。このようにして生成物は小さい黄色針状結晶として得られた (0.150 g, 95%) 融

点264-265℃; (実測値: C、66.12; H、5.71; N、9.11。C₂₁H₁₃N₃O₃·HClについての計算値: C、66.44; H、5.76; N、9.30); tlc (酢酸エチル) Rf 0.40; δH [²H₆] -DMSO 11.16 (1H、br s、NH)、8.71 (1H、s、2-H)、8.28 (1H、s、8-H)、7.59 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.29-7.53 (6H、m、5-H、5×Ph-H)、7.10 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、5.16 (2H、s、CH₂)、4.20-4.36 (4H、m、2×OCH₂)、1.38-1.50 (6H、m、2×CH₃); m/z (%) 415 (20、M⁺)、324 (100)。

実施例 7 4

6, 7-メチレンジオキシ-4-(3-フェノキシアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-メチレンジオキシキナゾリン (0.113 g; 0.50 mmol) および3-フェノキシアニリン (0.102 g; 0.55 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (3.5 ml) 中で40分間反応させた。このようにして生成物はクリーム色ブリズム状物質として得られた (0.194 g、99%) 融点300-302℃; (実測値: C、63.93; H、4.07; N、10.64。C₂₁H₁₃N₃O₃·HClについての計算値: C、64.04; H、4.07; N、10.67); tlc (酢酸エチル) Rf 0.54; δH [²H₆] -DMSO 10.75 (1H、br s、NH)、8.79 (1H、s、2-H)、8.26 (1H、s、8-H)、7.59 (1H、d、J 9、6'-H)、7.31-7.51 (5H、m、5-H、2'-H、5'-H、3''-H、5''-H)、7.20 (1H、t、J 8、4''-H)、7.09 (2H、d、J 9、

2''-H、6''-H)、6.92 (1H、d、J 8、4'-H)、6.39 (2H、s、CH₂O₂); m/z (%) 358 (100、M+1⁺)。

実施例 7 5

6, 7-メチレンジオキシ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-メチレンジオキシキナゾリン (0.113 g; 0.50

mmol) および4-フェノキシアニリン (0.102 g; 0.55 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (3.5 ml) 中で45分間反応させた。このようにして生成物は淡黄色プリズム状物質として得られた (0.192 g、98%) 融点283-285℃; (実測値: C、64.00; H、4.10; N、10.70。C₂₁H₁₅N₃O₃ · HCl についての計算値: C、64.04; H、4.07; N、10.67); tlc (酢酸エチル) Rf 0.51; δH [²H₆] -DMSO 10.97 (1H、br s、NH)、8.75 (1H、s、2-H)、8.30 (1H、s、8-H)、7.71 (1H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.37-7.49 (3H、m、5-H、3'-H、5'-H)、7.04-7.21 (5H、m、3'-H、5'-H、2''-H、4''-H、6''-H)、6.39 (2H、s、CH₂O₂); m/z (%) 358 (100、M+1⁺)。

実施例 76

4-(4-ベンジルオキシアニリン)-6,7-メチレンジオキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-メチレンジオキシキナゾリン (0.113 g; 0.50 mmol) および4-ベンジルオキシアニリン (0.109 g; 0.55 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (3.5 ml) 中で50分間反応させた。このようにして生成物は黄色プリズム状物質として得られた (0.201 g、99%) 融点297-299℃; (実測値: C、64.34; H、4.36; N、

10.34。C₂₂H₁₇N₃O₃ · HCl についての計算値: C、64.78; H、4.42; N、10.30); tlc (酢酸エチル) Rf 0.50; δH [²H₆] -DMSO 11.03 (1H、br s、NH)、8.72 (1H、s、2-H)、8.31 (1H、s、8-H)、7.60 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.30-7.52 (6H、m、5-H、5×PhH)、7.10 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、6.40 (2H、s、CH₂O₂)、5.15 (2H、s、CH₂); m/z (%) 372 (100、M+1⁺)。

実施例 776, 7-ジメトキシ-2-メチル-4-(3-フェノキシアニリノ)キナゾリン
塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン (0.084 g; 0.35 mmol) および 3-フェノキシアニリン (0.074 g; 0.40 mmol) を、手順 B に従い 2-プロパノール (2.5 ml) 中で 40 分間反応させた。このようにして生成物は薄クリーム色プリズム状物質として得られた (0.137 g, 92%) 融点 261-263℃ (泡立つ); (実測値: C、64.40; H、5.25; N、9.50。C₂₃H₂₁N₃O₃ · HCl · 0.25 H₂O についての計算値: C、64.48; H、5.26; N、9.81); tlc (酢酸エチル) Rf 0.27; δH [²H₆] -DMSO 11.03 (1H, br s, NH)、8.20 (1H, s, 8-H)、7.38-7.60 (5H, m, 5-H、5'-H、6'-H、3''-H、5''-H)、7.29 (1H, s, 2'-H)、7.19 (1H, t, J 8, 4''-H)、7.10 (2H, d, J 9, 2''-H、6''-H)、6.97 (1H, d, J 9, 4'-H)、4.02 および 4.00 (2×3H, 2×s, 2×OCH₃)、2.53 (3H, s, 2-CH₃); m/z (%) 388 (100, M+1⁺)。

実施例 786, 7-ジメトキシ-2-メチル-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン
塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン (0.084 g; 0.35 mmol) および 4-フェノキシアニリン (0.074 g; 0.40 mmol) を、手順 B に従い 2-プロパノール (2.5 ml) 中で 35 分間反応させた。このようにして生成物は暗いクリーム色粉末状物として得られた (0.142 g, 96%) 融点 260-261℃ (泡立つ); (実測値: C、64.42; H、5.19; N、9.66。C₂₃H₂₁N₃O₃ · HCl · 0.25 H₂O についての計算値: C、64.48; H、5.26; N、9.81); tlc (酢酸エチル) Rf 0.23; δH [²H₆] -DMSO 11.25 (1H, br s、

NH)、8.30 (1H, s, 8-H)、7.75 (2H, d, J 9, 2'-H、6'-H)、7.43 (2H, t, J 8, 3"-H、5"-H)、7.36 (1H, s, 5-H)、7.03-7.24 (5H, m, 3'-H、5'-H、2"-H、4"-H、6"-H)、4.03および4.00 (2×3H, 2×s, 2×OCH₃)、2.61 (3H, s, 2-CH₃) ; m/z (%) 388 (100, M+1⁺)。

実施例 79

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6,7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン (0.084 g; 0.35 mmol) および4-ベンジルオキシアニリン (0.080 g; 0.40 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (2.5 ml) 中で40分間反応させた。このようにして生成物は芥子色プリズム状物質として得られた (0.149 g, 97%) 融点270-271℃ (分解) ; (実測値: C, 64.93 ;

H, 5.55 ; N, 9.24。C₂₄H₂₃N₃O₃·HCl·0.33H₂Oについての計算値: C, 64.93 ; H, 5.56 ; N, 9.47) ; tlc (酢酸エチル) Rf 0.18 ; δH [²H₆] -DMSO 11.00 (1H, br s, NH)、8.20 (1H, s, 8-H)、7.62 (2H, s, J 9, 2'-H、6'-H)、7.39-7.50 (5H, m, 5×PhH)、7.25 (1H, s, 5H)、7.11 (2H, d, J 9, 3'-H、5'-H)、5.17 (2H, s, CH₂)、4.01および4.00 (2×3H, 2×s, 2×OCH₃)、2.57 (3H, s, 2-CH₃) ; m/z (%) 402 (100, M+1⁺)。

実施例 80

4-(4-ベンジルアミノアニリノ)キナゾリン塩酸塩

発表された方法 (D.L.BogerおよびH.Zarrimayeh, J.Org.Chem., 55, 1379, (1990)) に従い、4-ニトロアニリン (商業的に入手可能) から4-ベンズアミドアニリンを製造した。

テトラヒドロフラン (8.0 ml、8.0 mmol) 中で水素化リチウムアルミニウムの 1.0 M 溶液を、窒素雰囲気下に室温において、テトラヒドロフラン (30 ml) 中の 4-ベンズアミドアニリン (0.82 g、3.9 mmol) の溶液に 5 分かけて滴下した。次いでオレンジ色混合物を 12 時間加熱還流させた。水 (0.7 ml)、次いで 15% 水性 NaOH (0.5 ml)、次いで水 (2 ml) を注意して氷冷混合物に添加すると、沈澱が形成した。この混合物をジクロロメタン (30 ml) で希釈し、濾過して沈澱を除去した。濾液を真空濃縮し、残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、2% メタノール/ジクロロメタン) にかけると、4-ベンジルアミノアニリン (0.52 g、67%) が深い赤色の固体状物として得られた； δ H [2 H₆] - CDCl₃ 7.38-7.20 (5 H、m、5×Ph H)、6.59 および 6.52 (2×2 H、2×d、J 9、2-H および 6-H、3-H および 5-H)、4.27 (2 H、s、CH₂)、3.

3.0 (3 H、br s、NH₂、NH)；m/z (%) 198 (75、M⁺)、107 (100)。

4-クロロキナゾリン (0.15 g、0.91 mmol) および 4-ベンジルアミノアニリン (0.15 g、0.76 mmol) を、手順 B に従い 2-プロパノール (15 ml) 中で 30 分間反応させた。このようにして得られた黄色固体状物は 4-(4-ベンジルアミノアニリノ)キナゾリン塩酸塩であった (0.17 g、62%)、融点 210℃ (分解)；(実測値：C、68.76；H、5.09；N、15.14。C₂₁H₁₈N₄·HCl·0.2 H₂O についての計算値：C、68.83；H、5.33；N、15.28%)； δ H [2 H₆] - DMSO 11.25 (1 H、br s、NH)、8.78 (1 H、s、2-H)、8.70 (1 H、d、J 8、8-H)、8.02 (1 H、t、J 8、7-H)、7.86 (1 H、d、J 8、5-H)、7.80 (1 H、t、J 8、6-H)、7.41-7.30 (6 H、m、2'-H、6'-H、2''-H、3''-H、5''-H、6''-H)、7.23 (1 H、t、J 8、4''-H)、6.68 (2 H、d、J 9、3'-H、5'-H)、4.32 (2 H、s、CH₂)；m/z (%)

327 (100, $M+1^+$) ; ν_{\max} (KBrディスク) / cm^{-1} 1630、1612、1568、1520、1373、762。

実施例 8 1

4-(4-ベンジルアミノアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.12 g、0.54 mmol) および 4-ベンジルアミノアニリン (前述したように製造した) (0.15 g、0.76 mmol) を、手順 B に従い 2-プロパノール (15 ml) 中で 30 分間反応させた。このようにして得られた黄色固体状物は 4-(4-ベンジルアミノアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩であった (0.16 g、70%)、融点 255-256℃; (実測値: C、65.59; H、5.67; N、

13.30。C₂₃H₂₂N₄O₂·HCl についての計算値: C、65.32; H、5.48; N、13.25%) ; δ H [²H₆] -DMSO 11.07 (1H、br s、NH)、8.65 (1H、s、2-H)、8.20 (1H、s、8-H)、7.42-7.28 (7H、m、5-H、2'-H、6'-H、2''-H、3''-H、5''-H、6''-H)、7.23 (1H、t、J 8、4''-H)、6.67 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、4.32 (2H、s、CH₂)、3.96 (6H、s、2×OCH₃) ; m/z (%) 387 (100, $M+1^+$) ; ν_{\max} (KBrディスク) / cm^{-1} 1630、1576、1514、1437、1277。

実施例 8 2

4-(4-ベンジルアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4-クロロキナゾリン (0.10 g、0.61 mmol) および 4-アミノジフェニルメタン (商業的に入手可能) (0.16 g、0.85 mmol) を手順 B に従い 2-プロパノール (15 ml) 中で 30 分間反応させたが、ただし結晶化はジエチルエーテルの添加により誘発させた。このようにして得られた薄クリーム黄色の固体状物は 4-(4-ベンジルアミノアニリノ)キナゾリン塩酸塩であった (0.13 g、62%)、融点 235-236℃; (実測値: C、72.

23; H, 5.19; N, 11.93。C₂₁H₁₇N₃ · HCl についての計算値 : C, 72.51; H, 5.22; N, 12.08%) ; δ H [²H₆] -DMSO 11.54 (1H, br s, NH)、8.91 (1H, d, J 8, 8-H)、8.87 (1H, s, 2-H)、8.08 (1H, t, J 8, 7-H)、7.96 (1H, d, J 8, 5-H)、7.84 (1H, t, J 8, 6-H)、7.63 (2H, d, J 9, 2'-H, 6'-H)、7.38-7.24 (6H, m, 3'-H, 5'-H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H)、7.20 (1H, t, J 8, 4''-H)、4.00 (2H, s, CH₂) ; m/z (%)

312 (100, M+1⁺) ; ν max (KBrディスク) / cm⁻¹ 1632、1614、1562、1433、1375。

実施例 83

4-(4-ベンジルアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.10 g, 0.45 mmol) および 4-アミノジフェニルメタン (0.12 g, 0.67 mmol) を手順 B に従い 2-プロパノール (12 ml) 中で 30 分間反応させたが、ただし結晶化はジエチルエーテルの添加により誘発させた。このようにして得られた無色の固体状物は 4-(4-ベンジルアミノアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩であった (0.14 g, 77%)、融点 259-260℃ : (実測値 : C, 67.94; H, 5.50; N, 10.29。C₂₃H₂₁N₃O₂ · HCl についての計算値 : C, 67.73; H, 5.44; N, 10.30%) ; δ H [²H₆] -DMSO 11.40 (1H, br s, NH)、8.74 (1H, s, 2-H)、8.34 (1H, s, 8-H)、7.61 (2H, d, J 9, 2'-H, 6'-H)、7.40 (1H, s, 5-H)、7.35-7.25 (6H, m, 3'-H, 5'-H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H)、7.21 (1H, t, J 8, 4''-H)、4.00 (6H, s, 2×OCH₃)、3.98 (2H, s, CH₂) ; m/z (%) 372 (100, M+1⁺) ; ν max (KBrディスク) / cm⁻¹ 1632、1576、1512、1437、128

1。

実施例 8 4

4-(4-ベンジルアニリノ)-6,7-ジエトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジエトキシキナゾリン (0.126 g; 0.30 mmol) および 4-ベンジルアニリン (0.92 g; 0.50 mmol) を、手順 B に従い 2-プロパノール (2.5 ml) 中で 20 分間反応させた。このようにし

て生成物が淡黄色針状結晶として得られた (0.189 g、87%) 融点 242-244℃; (実測値: C、68.80; H、5.90; N、9.54。

$C_{22}H_{21}N_3O_2 \cdot HCl$ についての計算値: C、68.88; H、5.97; N、9.64); tlc (酢酸エチル) Rf 0.42; δH [2H_6] -DMSO 11.23 (1H、br s、NH)、8.71 (1H、s、2-H)、8.29 (1H、s、8-H)、7.60 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.16-7.40 (8H、m、5'-H、3'-H、5'-H、5×PhH)、4.20-4.38 (4H、m、2×OCH₂)、4.04 (2H、s、CH₂)、1.37-1.51 (6H、m、2×CH₃); m/z (%) 399 (100、M+1⁺)。

実施例 8 5

4-(4-ベンジルアニリノ)-6,7-メチレンジオキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-メチレンジオキシキナゾリン (0.113 g; 0.50 mmol) および 4-ベンジルアニリン (0.101 g; 0.55 mmol) を、手順 B に従い 2-プロパノール (3.5 ml) 中で 60 分間反応させた。このようにして生成物が薄芥子色プリズム状物質として得られた (0.191 g、97%) 融点 296-298℃; (実測値: C、67.26; H、4.64; N、10.67。 $C_{22}H_{17}N_3O_2 \cdot HCl$ についての計算値: C、67.43; H、4.60; N、10.73); tlc (酢酸エチル) Rf 0.50; δH [2H_6] -DMSO 10.98 (1H、br s、NH)、8.71 (1H、s、2-H)、8.30 (1H、s、8-H)、7.61 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.40 (1H、s、5-H)、7.17-7.32 (7H、m

、3'-H、5'-H、5×PhH)、6.39 (2H、s、CH₂O₂)、4.00 (2H、s、CH₂) ; m/z (%) 356 (100、M+1⁺)。

実施例 8 6

4-(4-ベンジルアニリノ)-6-プロモキナゾリン塩酸塩

6-プロモ-4-クロロキナゾリン (0.122 g; 0.50 mmol) および4-ベンジルアニリン (0.092 g; 0.50 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (2.5 ml) 中で30分間反応させた。このようにして生成物が輝いた黄色プリズム状物質として得られた (0.194 g、91%) 融点264-266℃; (実測値: C、59.12; H、4.04; N、9.71。

C₂₁H₁₆BrN₃·HCl についての計算値: C、59.08; H、3.98; N、9.85); tlc (酢酸エチル) Rf 0.60; δH [²H₆] -DMSO 11.60 (1H、br s、NH)、9.23 (1H、s、5-H)、8.88 (1H、s、2-H)、8.21 (1H、d、J 9、7-H)、7.93 (1H、d、J 9、8-H)、7.68 (2H、d、J 8、2'-H、6'-H)、7.21-7.40 (7H、m、3'-H、5'-H、5×PhH)、4.00 (2H、s、CH₂) ; m/z (%) 390 (100、M+1⁺)。

実施例 8 7

4-(4-ベンジルアニリノ)-6,7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-メチルキナゾリン (0.084 g; 0.35 mmol) および4-ベンジルアニリン (0.073 g; 0.40 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (2.5 ml) 中で50分間反応させた。このようにして生成物がベージュ色プリズム状物質として得られた (0.124 g、84%) 融点269-270℃ (泡立つ); (実測値: C、67.80; H、5.70; N、9.74。C₂₄H₂₃N₃O₂·HCl·0.25H₂O についての計算値: C、67.60; H、5.75; N、9.86); tlc (酢酸エチル) Rf 0.22; δH [²H₆] -DMSO 11.08 (1H、br s、NH)、

8. 22 (1H、s、8-H)、7. 14 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7. 17-7. 37 (8H、m、5-H、3'-H、5'-H、5×Ph H)、4. 03 (2H、s、CH₂)、4. 02および4. 00 (2×3H、2×s、2×OCH₃)、2. 59 (3H、s、2-CH₃) ; m/z (%) 386 (100)、M+1⁺。

実施例 88

4-(4-アニリノアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4-クロロキナゾリン (0. 13 g、0. 76 mmol) および4-アニリノアニリン (Aldrich) (0. 18 g、0. 91 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (12 ml) 中で30分間反応させた。このようにして得られたさびた褐色の固体状物は4-(4-アニリノアニリノ)キナゾリン塩酸塩であった (0. 25 g、93%) 融点246-248℃ ; (実測値 : C、68. 21 ; H、4. 91 ; N、15. 57。C₂₀H₁₆N₄·HCl·0. 25 H₂Oについての計算値 : C、67. 99 ; H、4. 95 ; N、15. 86%) ; δH [²H₂] -DMSO 11. 55 (1H、br s、NH)、8. 93 (1H、d、J 8、8-H)、8. 87 (1H、s、2-H)、8. 30 (1H、br s、NH)、8. 08 (1H、t、J 8、7-H)、7. 95 (1H、d、J 8、5-H)、7. 82 (1H、t、J 8、6-H)、7. 60 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7. 25 (2H、t、J 9、3''-H、5''-H)、7. 15 (4H、m、3'-H、5'-H、2''-H、6''-H)、6. 87 (1H、t、J 9、4''-H) ; m/z (%) 313 (100、M+1⁺) ; ν_{max} (KBrディスク) / cm⁻¹ 1632、1614、1595、1520、1493。

実施例 89

4-(4-アニリノアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン (0. 061 g、0. 27 mmol) および4-アニリノアニリン (Aldrich) (0. 075 g、0. 41 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (6 ml) 中で30分間反応させ

た。このようにして得られたオリブ緑色固体状物は4-(4-アニリノアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩であった(0.088g、79%) 融点266-268℃; (実測値: C、64.54; H、5.24; N、13.63。C₂₂H₂₀N₄O₂·HCl についての計算値: C、64.62; H、5.18; N、13.70%); δ H [²H₆] -DMSO 11.20 (1H、br s、NH)、8.75 (1H、s、2-H)、8.27 (1H、s、8-H)、8.27 (1H、br s、NH)、7.54 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.36 (1H、s、5-H)、7.27 (2H、t、J 8、3"-H、5'-H)、7.17-7.10 (4H、m、3'-H、5'-H、2"-H、6"-H)、6.85 (1H、t、J 8、4"-H)、4.00 (6H、s、2×CH₃) ; m/z (%) 373 (100、M+1⁺) ; ν_{\max} (KBr ディスク) / cm⁻¹ 1632、1595、1574、1512、1495、1437。

実施例 90

4-(4-ベンゾイルアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4-クロロキナゾリン (0.10g、0.61mmol) および4-アミノベンゾフェノン (Aldrich) (0.18g、0.91mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (12ml) 中で30分間反応させた。このようにして得られた淡黄色固体状物は4-(4-ベンゾイルアニリノ)キナゾリン塩酸塩であった(0.20g、91%) 融点288℃ (分解); (実測値: C、69.30; H、4.41; N、11.42。C₂₁H₁₃N₃O·HCl·0.1H₂O につ

いての計算値: C、69.36; H、4.49; N、11.56%); δ H [²H₆] -DMSO 11.95 (1H、br s、NH)、9.18 (1H、d、J 9、8-H)、9.12 (1H、s、2-H)、8.25 (1H、t、J 8、7-H)、8.22-8.15 (3H、m、3'-H、5'-H、5-H)、8.05-7.95 (3H、m、2'-H、6'-H、6-H)、7.88 (2H、d、J 8、2"-H、6"-H)、7.80 (1H、t、J 8、4"-H)、7.72 (2H、t、J 8、3"-H、5"-H); m/z (%) 325 (1

00、 $M+1^+$) ; ν_{\max} (KBrディスク) $/\text{cm}^{-1}$ 1655、1634、1601、1564、1533。

実施例 9 1

4-(4-ベンゾイルアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.102 g、0.454 mmol) および 4-アミノベンゾフェノン (Aldrich) (0.11 g、0.545 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (15 ml) 中で 4 時間反応させた。このようにして得られた淡黄色固体状物は 4-(4-ベンゾイルアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩であった (0.16 g、84%) 融点 264-265℃; (実測値: C、65.72; H、4.73; N、9.87。C₂₃H₁₉N₃O₃·HCl についての計算値: C、65.48; H、4.78; N、9.96%) ; δH [²H₆] -DMSO 11.40 (1H、br s、NH)、8.80 (1H、s、2-H)、8.38 (1H、s、8-H)、8.01 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、7.78 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.77 (2H、m、2''-H、6''-H)、7.70 (1H、t、J 9、4''-H)、7.59 (2H、t、J 9、3''-H、5''-H)、7.40 (1H、s、5-H)、4.02 (6H、2×s、2×CH₃) ; m/z (%) 385 (68、M⁺)、384 (100) ; ν_{\max} (KBrディスク)

$/\text{cm}^{-1}$ 2600、1653、1632、1599、1572、1516、1451、1277、1230。

実施例 9 2

4-(4-ベンジルアミノアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4-クロロキナゾリン (0.10 g、0.61 mmol) および 4-ベンズアミドアニリン (Salorvia Aldrich) (0.15 g、0.71 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (12 ml) 中で 30 分間反応させた。このようにして得られた輝いた黄色固体状物は 4-(4-ベンジルアミノアニリノ)キナゾリン塩酸塩であった (0.19 g、82%) 融点 322-32

4℃; (実測値: C、66.21; H、4.56; N、14.58。C₂₁H₁₆N₄O·HCl·0.2H₂Oについての計算値: C、66.30; H、4.61; N、14.73%); δH [²H₆] -DMSO 11.71 (1H、br s、NH)、10.40 (1H、s、NHCO)、8.97 (1H、d、J 9、8-H)、8.90 (1H、s、2-H)、8.10 (1H、t、J 8、7-H)、8.05-7.97 (3H、m、5-H、2''-H、6''-H)、7.91 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.85 (1H、t、J 8、6-H)、7.74 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、7.58 ((1H、t、J 8、4''-H)、7.53 (2H、t、J 9、3''-H、5''-H)); m/z (%) 340 (80、M⁺)、105 (100); ν_{max} (KBrディスク) / cm⁻¹ 1653、1634、1612、1566、1541、1429、1357。

実施例 93

4-(4-ベンゾイルアミノアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩
4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.102 g、0.454 mmol) および 4-ベンズアミドアニリン (Saloria Aldrich)

(0.116 g、0.546 mmol) を、手順 B に従い 2-プロパノール (15 ml) 中で 1 時間反応させた。このようにして得られた淡黄色固体状物は 4-(4-ベンゾイルアミノアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩であった (0.110 g、55%) 融点 266-267℃; (実測値: C、62.82; H、4.71; N、12.48。C₂₃H₂₀N₄O₃·HCl·0.15H₂O についての計算値: C、62.84; H、4.88; N、12.74%); δH [²H₆] -DMSO 11.17 (1H、br s、NH)、10.35 (1H、s、NHCO)、8.78 (1H、s、2-H)、8.25 (1H、s、8-H)、7.95 (2H、d、J 9、2''-H、6''-H)、7.88 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.67 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、7.61 (1H、t、J 8、4''-H)、7.52 (2H、t、J 8

、3''-H、5''-H)、7.33 (1H、s、5-H)、4.02 (6H、2×s、2×CH₃) ; m/z (%) 400 (82、M⁺)、105 (100) ; ν_{max} (KBrディスク) /cm⁻¹ 1632、1578、1512、1437、1279。

実施例94

4-(4-アニリノカルボニルアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4-クロロキナゾリン (0.10g、0.61mmol) および4-アミノベンズアニリド (APIN) (0.15g、0.69mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (15ml) 中で15分間反応させた。このようにして得られたクリーム様黄色固体状物は4-(4-アニリノカルボニルアニリノ)キナゾリン塩酸塩であった (0.19g、83%) 融点326-327℃ ; (実測値 : C、66.28 ; H、4.44 ; N、14.56。C₂₁H₁₆N₄O·HCl·0.2H₂Oについての計算値 : C、66.30 ; H、4.60 ; N、14.73%) ; δH [²H₂] -DMSO 11.87 (1H、br s、NH)、10.40

(1H、s、NHCO)、9.12 (1H、d、J 9、8-H)、9.08 (1H、s、2-H)、8.20-8.17 (3H、m、7-H、3'-H、5'-H)、8.12 (1H、d、J 9、5-H)、8.06 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.96 (1H、t、J 8、6-H)、7.92 (2H、d、J 9、2''-H、6''-H)、7.48 (2H、t、J 9、3''-H、5''-H)、7.22 (1H、t、J 9、4''-H) ; m/z (%) 340 (22、M⁺)、248 (100) ; ν_{max} (KBrディスク) /cm⁻¹ 1666、1634、1605、1560、1535、1508、1497、1439、1377、1319。

実施例95

4-(4-アニリノカルボニルアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.10g、0.45mmol)

）および4-アミノベンズアニリド (APIN) (0.12 g、0.58 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (15 ml) 中で30分間反応させた。このようにして得られた薄クリーム色固体状物は4-(4-アニリノカルボニルアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩であった (0.16 g、79%) 融点275-277℃; (実測値: C、62.38; H、4.72; N、12.60。C₂₃H₂₀N₄O₃·HCl·0.3H₂Oについての計算値: C、62.46; H、4.92; N、12.67%) ; δ H [¹H₆] -DMSO 11.50 (1H、br s、NH)、10.25 (1H、s、NHCO)、8.86 (1H、s、2-H)、8.41 (1H、s、8-H)、8.08 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、7.95 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.80 (2H、d、J 9、2''-H、6''-H)、7.42 (1H、s、5-H)、7.37 (2H、t、J 9、3''-H、5''-H)、7.10 (1H、t、J 9、

4''-H)、4.02 (6H、2×s、2×CH₃) ; m/z (%) 400 (20M⁺)、308 (100) ; ν max (KBrディスク) / cm⁻¹ 1664、1635、1597、1578、1527、1510、1437、1277、1236。

実施例 96

4-(4-アニリノメチルアニリノ) キナゾリン塩酸塩

乾燥テトラヒドロフラン (10 ml) 中の4-アミノベンズアニリド (APIN) (1.0 g、4.7 mmol) の溶液を、窒素雰囲気下に水素化リチウムアルミニウムの攪拌した懸濁液 (0.27 g、7.05 mmol) に20分かけて注意して添加した。次いで混合物を2時間加熱還流させた。さらに水素化リチウムアルミニウムをテトラヒドロフラン中の1.0M溶液 (4.0 ml、4.0 mmol) として添加し、混合物をさらに5時間加熱還流させた。次いで水 (1.0 ml) を氷冷緑色混合物に注意して添加し、次いで15%水性水酸化ナトリウム (1.0 ml) を添加し、さらに水 (3.0 ml) を添加した。次いで結晶質沈殿をジクロロメタン (25 ml) で希釈し、次いで濾過した。濾液を真空蒸発

させ、残留褐色油状物をクロマトグラフィー（シリカゲル、5%メタノール/ジクロロメタン）にかけると、4-アニリノメチルアニリンが薄褐色固体状物として得られた（0.54 g、59%）； δ H CDCl₃ 7.20–7.10（4 H、m、3-H、5-H、3'-H、5'-H）、6.70（1 H、t、J 9、4-H）、6.68–6.60（4 H、m、2-H、6-H、2'-H、6'-H）。

4-クロロキナゾリン（0.10 g、0.61 mmol）および4-アニリノメチルアニリン（0.16 g、0.82 mmol）を、手順Bに従い2-プロパノール（15 ml）中で30分間反応させた。このようにして得られた輝いた黄色固体状物は4-（4-アニリノメチルアニリノ）キナゾリン塩酸塩であった

（0.16 g、72%）融点198–200℃；（実測値：C、68.64；H、5.13；N、15.16。C₁₁H₁₀N₄·HCl·0.3H₂Oについての計算値：C、68.49；H、5.36；N、15.21%）； δ H [²H₆] -DMSO 11.52（1 H、br s、NH）、8.98（1 H、d、J 9、8-H）、8.87（1 H、s、2-H）、8.08（1 H、t、J 9、6-H）、7.96（1 H、d、J 9、5-H）、7.82（1 H、t、J 9、7-H）、7.67（2 H、d、J 9、2'-H、6'-H）、7.49（2 H、t、J 9、3'-H、5'-H）、7.08（2 H、d、J 9、3''-H、5''-H）、6.64（2 H、t、2''-H、6''-H）、6.58（1 H、t、J 9、4''-H）、4.30（2 H、s、CH₂N）；m/z（%）326（19、M⁺）、234（100）； ν max（KBrディスク）/cm⁻¹ 2642、1634、1605、1562、1510、1435、1375。

実施例 97

4-（4-フェニルエチニルアニリノ）キナゾリン塩酸塩

ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロライド（0.12 g、0.17 mmol）を、窒素雰囲気下に室温においてトリエチルアミン（50 ml）中でフェニルアセチレン（Aldrich）（1.3 g、12.7 mmol）および4-ヨードアニリン（Aldrich）（2.14 g、9.8 mmol）

1) の攪拌した溶液に添加し、次いで直ちにヨウ化銅 (0.04 g、0.21 mmol) を添加した。反応器をアルミニウム箔でカバーして光への暴露を防止し、混合物を1時間攪拌した。次いで暗色混合物を蒸発させ、残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中の50%ペトロール (40-60) - 100%ジクロロメタン) にかけると、生成物4-フェニルエチニルアニリンが薄褐色固体状物として得られた (1.49 g、61%) ; δH [2H_6] -DMSO 7.45 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.42-7.30 (3H、

m、4'-H、3'-H、5'-H)、7.20 (2H、d、J 9、3-H、5-H)、6.57 (2H、d、J 9、2-H、6-H)、5.48 (2H、br s、NH₂)。

4-クロロキナゾリン (0.10 g、0.61 mmol) および4-フェニルエチニルアニリン (0.16 g、0.83 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (12 ml) 中で15分間反応させた。このようにして得られた淡黄色固体状物は4-(4-フェニルエチニルアニリノ)キナゾリン塩酸塩であった (0.18 g、83%) 融点259-261℃ ; (実測値 : C、73.61 ; H、4.56 ; N、11.57。C₂₂H₁₃N₃·HCl についての計算値 : C、73.84 ; H、4.51 ; N、11.74%) ; δH [2H_6] -DMSO 11.60 (1H、br s、NH)、8.92 (1H、d、J 9、8-H)、8.87 (1H、s、2-H)、8.02 (1H、t、J 8、7-H)、7.94 (1H、d、J 8、5-H)、7.84 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、7.77 (1H、t、J 8、6-H)、7.60 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.50 (2H、t、J 9、2''-H、6''-H)、7.45-7.30 (3H、m、3''-H、4''-H、5''-H) ; m/z (%) 321 (100、M⁺) ; ν_{max} (KBrディスク) / cm⁻¹ 1630、1612、1587、1566、1556、1535、1423。

実施例 98

6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェニルエチニルアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.102 g、0.454 mmol) および4-フェニルエチルアニリン (0.116 g、0.545 mmol) を、手順Bに従い乾燥ジメチルホルムアミド (5 ml) 中で2時間反応させた。このようにして得られた黄色固体状物は6,7-ジメトキシ-4-(4-フェニルエチルアニリノ)キナゾリン塩酸塩であった (0.20 g、97%) 融

点267-269℃; (実測値: C、69.38; H、4.88; N、9.62; Cl、8.35。C₂₄H₁₉N₃O₂·HCl についての計算値: C、68.98; H、4.79; N、10.06; Cl、8.50%) ; δH [²H₆] -DMSO 11.20 (1H、br s、NH)、8.82 (1H、s、2-H)、8.28 (1H、s、8-H)、7.85 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、7.68 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.58 (2H、m、2''-H、6''-H)、7.42 (3H、m、4''-H、3''-H、5''-H)、7.35 (1H、s、5-H)、4.02 (6H、2×s、2×CH₃) ; m/z (%) 381 (100、M⁺)、105 (100)。

実施例99

(トランス)-4-(4-フェニルエチル)アニリノキナゾリン塩酸塩

4-クロロキナゾリン (0.10 g、0.61 mmol) および4-アミノスチルベン (TCI) (0.15 g、0.79 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (15 ml) 中で3分間反応させた。このようにして得られた黄色固体状物は(トランス)-4-(4-フェニルエチル)アニリノキナゾリン塩酸塩であった (0.15 g、68%) 融点305-307℃; (実測値: C、73.01; H、5.12; N、11.51。C₂₂H₁₇N₃·HCl·0.1H₂O についての計算値: C、73.06; H、5.07; N、11.61%) ; δH [²H₆] -DMSO 11.62 (1H、br s、NH)、8.95 (1H、d、J 9、8-H)、8.92 (1H、s、2-H)、8.11 (1H、t、J 9、6-H)、7.99 (1H、d、J 9、5-H)、7.88 (1H、t、J 9、7-H)、7.82 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、7.73 (2H、t、J 9、2'-H、6'-H)、7.62 (2H、d、J 9、2''-H、

6" -H)、7.40 (2H、t、J 9、3" -H、5" -H)、7.32-7.25 (3H、m、4" -H、2×アルケンH) ; m/z (%) 323 (9

9、M⁺)、322 (100) ; ν_{\max} (KBrディスク) / cm^{-1} 1634、1612、1560、1533、1433、1375。

実施例100

(トランス)-6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェニルエテニルアニリノ) キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン (0.10g、0.45mmol) および4-アミノスチルベン (TCI) (0.16g、0.82mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (15ml) 中で3時間反応させた。このようにして得られた輝いた黄色固体状物は6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェニルエテニルアニリノ) キナゾリン塩酸塩であった (0.15g、80%) 融点264-265℃ ; (実測値 : C、68.39 ; H、5.13 ; N、9.88。C₂₄H₂₁N₃O₂ · HCl · 0.1H₂Oについての計算値 : C、68.36 ; H、5.31 ; N、9.96%) ; δ H [²H₆] -DMSO 11.31 (1H、br s、NH)、8.80 (1H、s、2-H)、8.32 (1H、s、8-H、7.78 (2H、d、J 8、3' -H、5' -H)、7.70 (2H、d、J 8、2' -H、6' -H)、7.62 (2H、d、J 8、2" -H、6" -H)、7.40-7.20 (6H、m、5-H、3" -H、4" -H、5" -H、2×アルケンH)、4.03 (6H、2×s、2×OCH₃) ; m/z (%) 383 (100、M⁺) ; ν_{\max} (KBrディスク) / cm^{-1} 1632、1576、1512、1435、1277。

実施例101

4-(4-フェニルエチルアニリノ) キナゾリン塩酸塩

酢酸エチル (25ml) 中の4-アミノスチルベン (TCI) (1.0g、5.13mmol) の溶液を10%炭素担持パラジウム (0.050g) に注意して添加した。生ずる懸濁液を室温および常圧において水素雰囲気下に攪拌した。

反応が完結したとき（約30分）（t l cにより示される）、懸濁液をヒフロの
パッドを通して濾過し、濾液を蒸発乾固すると、4-フェニルエチルアニリンが
灰色固体状物として得られた（0.779、77%）； $\delta H [^2H_6] - DMSO$

7.25（2H、t、J8、3'-H、5'-H）、7.19（2H、d、
J8、2'-H、6'-H）、7.16（1H、t、J8、4'-H）、6.8
5（2H、d、J9、3-H、5-H）、6.48（2H、d、J9、2-H、
6-H）、4.72（2H、br s、NH₂）、2.78（2H、m、CH₂）
、2.70（2H、m、CH₂）。

4-クロロキナゾリン（0.10g、0.61mmol）および4-（フェニ
ルエチル）アニリン（0.17g、0.85mmol）を、手順Bに従い2-ブ
ロパノール（6ml）中で30分間反応させた。このようにして得られた白色固
体状物は4-（4-フェニルエチルアニリノ）キナゾリン塩酸塩であった（0.
16g、73%）融点263-264℃；（実測値：C、73.14；H、5.
71；N、11.50。C₂₂H₁₉N₃・HClについての計算値：C、73.0
2；H、5.57；N、11.61%）； $\delta H [^2H_6] - DMSO$ 11.55
（1H、br s、NH）、8.88（1H、d、J9、8-H）、8.85（
1H、s、2-H）、8.10（1H、t、J9、6-H）、7.98（1H、
d、J9、5-H）、7.87（1H、t、J9、7-H）、7.65（2H、
d、J9、2'-H、6'-H）、7.35（2H、t、J9、3'-H、5'-
-H）、7.30-7.20（4H、m、2''-H、3''-H、5''-H、6''
-H）、7.17（1H、t、J8、4''-H）、2.95（4H、s、CH₂
、CH₂）；m/z（%）325（89、M⁺）、234（100）； ν_{max} （
KBrディスク）/cm⁻¹ 2617、1634、1616、1595、156
6、1543、1431、1377。

実施例102

6, 7-ジメトキシ-4-（4-フェニルエチルアニリノ）キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン（0.10g、0.45mmol）
）および4-（フェニルエチル）アニリン（0.13g、0.67mmol）を

、手順Bに従い2-プロパノール (15 ml) 中で35分間反応させた。このようにして得られた白色固体状物は6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェニルエチルアニリノ)キナゾリン塩酸塩であった (0.14 g、75%) 融点262-263℃; (実測値: C、68.31; H、5.78; N、9.85。C₂₄H₂₃N₃O₂·HCl についての計算値: C、68.32; H、5.73; N、9.96%) ; δ H [²H₆] -DMSO 11.20 (1H、br s、NH)、8.75 (1H、s、2-H)、8.25 (1H、s、8-H)、7.58 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.40-7.20 (7H、m、5-H、3'-H、5'-H、2''-H、3''-H、5''-H、6''-H)、7.17 (1H、t、J 8、4''-H)、4.02 (6H、2×s、2×OCH₃)、2.95 (4H、s、CH₂CH₂) ; m/z (%) 385 (17、M⁺)、294 (100) ; ν max (KBrディスク) /cm⁻¹ 1634、1574、1516、1435、1362、1281、1230、1063。

実施例 103

4-(4-フェニルチオアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4-クロロキナゾリン (0.050 g、0.30 mmol) および4-(フェニルチオ)アニリン (S a l o r) (0.070 g、0.35 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (6 ml) 中で15分間反応させた。このようにして得られた白色固体状物は4-(4-フェニルチオアニリノ)キナゾリン塩酸塩であった (0.075 g、68%) 融点275-276℃; (実測値: C、65.49; H、4.43; N、11.38。C₂₀H₁₅N₃S·HCl についての計算

値: C、65.65; H、4.41; N、11.48%) ; δ H [²H₆] -DMSO 11.60 (1H、br s、NH)、8.91 (1H、d、J 9、8-H)、8.89 (1H、s、2-H)、8.10 (1H、t、J 8、6-H)、7.98 (1H、d、J 9、5-H)、7.85 (1H、t、J 8、7-H)、7.80 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.45 (2H、t、J 9、3'-H、5'-H)、7.44-7.38 (4H、m、2''-H、3''-H

、5''-H、6''-H)、7.37 (1H、t、J8、4''-H) ; m/z (%) 329 (100、M⁺) ; ν_{\max} (KBrディスク) / cm^{-1} 2538、1630、1612、1566、1537、1495、1433、1375。

実施例104

4-(4-フェニルスルホニルアニリノ)キナゾリンおよび4-(4-フェニルスルフィニルアニリノ)キナゾリン

Oxone™ (2KHOSO₅ · KHSO₄ · K₂SO₄) (0.13g、0.21mmol) を0℃においてメタノール(3ml)および水(8ml)中の4-(4-フェニルチオアニリノ)キナゾリン塩酸塩(0.030g、0.082mmol)の攪拌した懸濁液に添加し、混合物を3時間攪拌した。反応混合物を室温に放温し、10時間攪拌した。tlcが発見物質の存在を示したので、さらにOxone™ (0.025g、0.04mmol)を添加し、混合物をさらに3時間攪拌した。溶媒を真空除去し、残留物を水(8ml)中に溶解した。飽和水性重炭酸ナトリウム(5ml)を添加し、水性層をジクロロメタン(3×5ml)で抽出した。一緒にした抽出液を真空蒸発させ、黄色残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル)にかけると、最初に4-(4-フェニルスルホニルアニリノ)-キナゾリンが白色固体状物として得られた(0.008g、28%) 融点231-232℃; (実測値: C、65.43; H、4.26; N、11.02。C₂₀H₁₅N₃O₂S · 0.4H₂Oについての計算値: C、65.17;

H、4.32; N、11.40%) ; δ H [²H₆] -DMSO 10.10 (1H、br s、NH)、8.70 (1H、s、2-H)、8.58 (1H、d、J9、8-H)、8.20 (2H、d、J9、2'-H、6'-H)、8.02-7.80 (6H、m、5-H、7-H、3'-H、5'-H、2''-H、6''-H)、7.70-7.55 (4H、m、6-H、3''-H、4''-H、5''-H) ; m/z (%) 361 (100、M⁺) ; ν_{\max} (KBrディスク) / cm^{-1} 1566、1516、1408、1391、1149、1105。

次いで4-(4-フェニルスルフィニルアニリノ)キナゾリンが白色固体状物

として得られた (0.002 g、7%) ; δH [2H_6] -DMSO 10.00 (1H、br s、NH)、8.62 (1H、s、2-H)、8.55 (1H、d、J 9、8-H)、8.06 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.92-7.48 (10H、m、5-H、6-H、7-H、3'-H、5'-H、2''-H、3''-H、4''-H、5''-H、6''-H) ; m/z (%) 345 (12、M⁺)、329 (100)。

実施例 105

6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェニルチオアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン (0.10 g、0.45 mmol) および 4-(フェニルチオ)アニリン (Salor) (0.13 g、0.62 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (15 ml) 中で 45 分間反応させた。このようにして得られた淡黄色固体状物は 6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェニルチオアニリノ)キナゾリン塩酸塩であった (0.16 g、82%) 融点 257-258℃ ; (実測値 : C、61.87 ; H、4.69 ; N、9.71。C₂₂H₁₉N₃O₂S · HCl についての計算値 : C、62.04 ; H、4.73 ; N、9.87%) ; δH [2H_6] -DMSO 11.35 (1H、br s、NH)、8.80 (1H、s、2-H)、8.33 (1H、s、8-H)、7.7

7 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.45 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、7.40-7.30 (6H、m、5-H、2''-H、3''-H、4''-H、5''-H、6''-H)、4.01 (6H、2×s、2×CH₃) ; m/z (%) 389 (100、M⁺) ; ν_{max} (KBr ディスク) / cm⁻¹ 2700、1632、1578、1514、1439、1364、1281、1232。

実施例 106

6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェニルスルホニルアニリノ)キナゾリン および 6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェニルスルフィニルアニリノ)キナゾリン
OxoneTM (2KHOSO₅ · KHSO₄ · K₂SO₄) (0.075 g、0.

12 mmol) を0℃においてメタノール (3 ml) および水 (3 ml) 中の6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェニルチオアニリノ) キナゾリン塩酸塩 (0.050 g、0.12 mmol) の攪拌した懸濁液に添加し、混合物を2時間攪拌した。次いで反応混合物を室温に放温し、10時間攪拌した。溶媒を真空除去し、残留物をジクロロメタン (2 ml) およびメタノール (1 ml) で処理すると、白色懸濁液が得られた。これを濾過し、固体状物をメタノール (5 ml) で洗浄した。濾液をトリエチルアミン (2.5 ml) で処理し、真空濃縮し、残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル) にかけて、最初に6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェニルスルホニルアニリノ) キナゾリンが灰色固体状物として得られた (0.003 g、6%) 融点223-226℃; δH [2H_6] -DMSO 9.72 (1H、br s、NH)、8.55 (1H、s、2-H)、8.12 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.92-7.98 (4H、2×d、3'-H、5'-H、2''-H、6''-H)、7.85 (1H、s、8-H)、7.60-7.70 (3H、m、3''-H、4''-H、5''-H)、7.23 (1H、s、5-H)、3.97 (6H、2×s、2×OCH₃); m/z

(%) 422 (100、M+1⁺); ν_{max} (KBrディスク) /cm⁻¹ 1622、1595、1576、1502、1410、1246、1151、1107。

次いで6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェニルスルフィニルアニリノ) キナゾリンがベージュ色固体状物として得られた (0.002 g、4%) 融点227℃ (分解); δH [2H_6] -DMSO 9.90 (1H、br s、NH)、8.55 (1H、s、2-H)、7.97 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.87 (1H、s、8-H)、7.72-7.70 (4H、m、3'-H、5'-H、2''-H、6''-H)、7.50-7.58 (3H、m、3''-H、4''-H、5''-H)、7.20 (1H、s、5-H)、3.97 (6H、2×s、2×OCH₃); m/z (%) 406 (100、M+1⁺); ν_{max} (KBrディスク) /cm⁻¹ 1626、1576、1506、1119、1242

、1030。

実施例107

4-〔4-(ベンジルチオ)アニリノ〕キナゾリン塩酸塩

炭酸カリウム (4.0 g、0.029 mol) をアセトン (40 ml) 中のニトロフェノール (Aldrich) (2.7 g、0.017 mol) の溶液に添加した。次いで臭化ベンジル (3 ml、0.025 mol) を室温において1分かけて添加し、その間に色は赤色からオレンジ色に徐々に変化した。次いで混合物を10分間攪拌し、アセトンを蒸発させ、残留物をジクロロメタン (50 ml) と水 (50 ml) との間に分配した。有機層を分離し、乾燥し (Na_2SO_4)、蒸発させ、残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、20%ジクロロメタン/40-60ペトルール) にかけると、4-(ベンジルチオ)ニトロベンゼンが薄黄色固体状物として得られた (1.7 g、41%) ; δH [$^2\text{H}_6$] -DMSO 8.12 (2H、d、J 9、2-H、6-H)、7.56 (2H、d、J 9、3

-H、5-H)、7.45 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.35 (2H、t、J 9、3'-H、5'-H)、7.28 (1H、t、J 9、4'-H)、4.42 (2H、s、 CH_2)。

メタノール (100 ml) 中の4-(ベンジルチオ)ニトロベンゼン (1.0 g、4.1 mmol) の溶液を10%炭素担持パラジウム (0.5 g) に注意して添加した。生ずる懸濁液を室温および常圧において水素雰囲気下に攪拌した。反応が完結したとき (約3時間) (tlcにより示される)、懸濁液をヒフロのパッドを通して濾過した。次いで濾液を蒸発乾固し、クロマトグラフィー (シリカゲル、30%酢酸エチル/40-60ペトルール) にかけると、4-(ベンジルチオ)アニリンが無色の油状物として得られた (0.71 g、80%) ; δH [$^2\text{H}_6$] -DMSO 7.38-7.15 (2'-H、3'-H、4'-H、5'-H、6'-H)、7.02 (2H、d、J 9、3-H、5-H)、6.50 (2H、d、J 9、2-H、6-H)、5.15 (2H、br s、 NH_2)、3.92 (2H、s、 CH_2)。

4-クロロキナゾリン (0.10 g、0.61 mmol) および4-ベンジルチオアニリン (0.17 g、0.79 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (6 ml) 中で30分間反応させたが、ただし反応混合物を室温において攪拌した。このようにして得られた輝いた黄色固体状物は4-[4-(ベンジルチオ)アニリノ]キナゾリン塩酸塩であった (0.18 g、80%) 融点215-216℃; (実測値: C、66.64; H、4.80; N、10.93。C₂₁H₁₇N₃S·HCl についての計算値: C、66.39; H、4.78; N、11.06%); δ H [²H₆] -DMSO 11.60 (1H、br s、NH)、8.90 (1H、d、J 9、8-H)、8.88 (1H、s、2-H)、8.09 (1H、t、J 8、6-H)、7.98 (1H、d、J 8、5-H)、7.85 (1H、t、J 8、7-H)、7.70 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.44 (2H、t、J 9、3'-H、5'-H)、7.38 (2H、d、J 8、2''-H、6''-H)、7.30 (2H、t、J 8、3''-H、5''-H)、7.22 (1H、t、J 8、4''-H)、4.28 (2H、s、SCH₂) ; m/z (%) 343 (62、M⁺)、252 (100) ; ν_{\max} (KBr ディスク) / cm⁻¹ 2636、1634、1612、1566、1537、1495、1429、1375。

実施例 108

4-[4-(ベンジルチオ)アニリノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.10 g、0.45 mmol) および4-ベンジルチオアニリン (0.15 g、0.67 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (15 ml) 中で35分間反応させた。このようにして得られた淡黄色固体状物は4-[4-(ベンジルチオ)アニリノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩であった (0.19 g、97%) 融点242-244℃; (実測値: C、62.80; H、5.01; N、9.42。C₂₃H₂₁N₃O₂S·HCl についての計算値: C、62.79; H、5.04; N、9.55%); δ H [²H₆] -DMSO 11.40 (1H、br s、NH)、8.80 (1H、s、2-H)、8.37 (1H、s、8-H)、7.68 (2H、

d、J 9、2' -H、6' -H)、7. 44 (2 H、d、J 9、3' -H、5' -H)、7. 40 (1 H、s、5-H)、7. 39 (2 H、d、J 9、2'' -H、6'' -H)、7. 30 (2 H、t、J 9、3'' -H、5'' -H)、7. 25 (1 H、t、J 9、4'' -H)、4. 28 (2 H、s、SCH₂)、4. 01 (6 H、2×s、2×OCH₃) ; m/z (%) 403 (55、M⁺)、312 (100) ; ν_{max} (KBrディスク) / cm⁻¹ 1634、1587、1574、1516、1435、1281、1063。

実施例 109

4 - (4 - ベンジルスルホニルアニリノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン

ジクロロメタン (3 ml) および飽和水性重炭酸ナトリウム (3 ml) 中の 4 - [4 - (ベンジルチオ) アニリノ] - 6, 7 - ジメトキシキナゾリン塩酸塩 (0. 070 g、0. 16 mmol) の 2 相混合物を攪拌し、0℃に冷却し、次いで 85% m-クロロ安息香酸 (0. 082 g、0. 48 mmol) で処理した。反応混合物を 1 時間攪拌し、室温に加温し、混合物をさらに 1 時間攪拌した。有機層および水性層を分離し、水性層をジクロロメタン (4×5 ml) で抽出した。一緒にした抽出液を乾燥し (Na₂SO₄)、蒸発乾固した。クロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル) にかけると、4 - (4 - ベンジルスルホニルアニリノ) - 6, 7 - ジメトキシキナゾリンが灰色固体状物として得られた (0. 012 g、17%) 融点 249 - 250℃ ; (実測値 : C、60. 39 ; H、4. 91 ; N、9. 05。C₂₃H₂₁N₃O₄S · 1. 1 H₂O についての計算値 : C、60. 68 ; H、5. 14 ; N、9. 23%) ; δ H [²H₆] -DMSO 9. 70 (1 H、br s、NH)、8. 58 (1 H、s、2-H)、8. 08 (2 H、d、J 9、3' -H、5' -H)、7. 86 (1 H、s、8-H)、7. 67 (2 H、d、J 9、2' -H、6' -H)、7. 35 - 7. 25 (3 H、m、3'' -H、4'' -H、5'' -H)、7. 24 (1 H、s、5-H)、7. 18 (2 H、d、J 8、2'' -H、6'' -H)、4. 61 (2 H、s、SO₂CH₂)、4. 01 (6 H、2×s、2×OCH₃) ; m/z (%) 435 (35、M⁺)、371 (28)、280 (29)、91 (100) ; ν_{max} (KBr ディス

ク) cm^{-1} 1628、1597、1576、1419、1399、1244、1144。

実施例 110

4-(4-フェニルチオメチルアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4-ニトロベンジルブロミド (Aldrich) (5.0 g、0.023 mol)、チオフェノール (2.4 ml、0.023 mol) および炭酸カリウム (3.84 g、0.28 mol) をアセトン (200 ml) と混合し、3時間加熱還流させた。次いでヨウ化カリウム (約0.100 g) を添加し、全体をさらに2時間加熱還流させた。次いで混合物を冷却し、シリカゲルの短いパッドに通過させた。濾液を蒸発させ、残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、勾配溶離、40-60 ペトルール-30% ジエチルエーテル/40-60 ペトルール) にかけると、4-フェニルチオメチルニトロベンゼンが白色固体状物として得られた (4.0 g、71%) ; δ H [$^2\text{H}_6$] -DMSO 8.13 (2H、d、J 9、2-H、6-H)、7.59 (2H、d、J 9、3-H、5-H)、7.34 (2H、d、J 8、2'-H、6'-H)、7.29 (2H、t、J 8、3'-H、5'-H)、7.20 (1H、t、J 8、4'-H)、4.37 (2H、s、 CH_2S)。

メタノール (25 ml) 中の4-フェニルチオメチルニトロベンゼン (0.50 g、2.0 mmol) の溶液を10%炭素担持パラジウム (0.17 g) に注意して添加した。生ずる懸濁液を室温および常圧において水素雰囲気下に2時間攪拌した。基質が不溶性であるために、酢酸エチル (20 ml) を酢酸エチル中の10%炭素担持パラジウム (0.050 g) の懸濁液と一緒に添加し、混合物を水素雰囲気下に5時間攪拌した。さらに酢酸エチル中の10%炭素担持パラジウム (0.050 g) の懸濁液を添加し、反応を続けた。反応が完結したとき (約16時間) (tlcにより示される)、懸濁液をヒフロのパッドを通して濾過した。次いで濾液を蒸発乾固し、クロマトグラフィー (シリカゲル、30% ジエチルエーテル/40-60 ペトルール) にかけると、4-フェニルチオメチ

ルアニリンが白色固体状物として得られた (0.26 g、60%) ; δH [2H_6] -DMSO 7.32-7.25 (4H、m、2'-H、3'-H、5'-H、6'-H)、7.17 (1H、t、J8、4'-H)、6.98 (2H、d、J9、3-H、5-H)、6.48 (2H、d、J9、2-H、6-H)、4.94 (2H、br s、NH₂)、4.05 (2H、s、CH₂S)。

4-クロロキナゾリン (0.075 g、0.46 mmol) および4-フェニルルチオメチルアニリン (0.16 g、0.55 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (6 ml) 中で15分間反応させた。このようにして得られた薄黄色固体状物は4-(4-フェニルルチオメチルアニリノ)キナゾリン塩酸塩であった (0.15 g、84%) 融点257-259℃; (実測値: C、66.37; H、4.80; N、10.94。C₂₁H₁₇N₃S·HCl についての計算値: C、66.39; H、4.78; N、11.06%) ; δH [2H_6] -DMSO 11.85 (1H、br s、NH)、9.02 (1H、d、J8、8-H)、8.88 (1H、s、2-H)、8.10 (1H、t、J8、6-H)、8.03 (1H、d、J8、5-H)、7.85 (1H、t、J8、7-H)、7.70 (2H、d、J9、2'-H、6'-H)、7.45 (2H、t、J9、3'-H、5'-H)、7.37 (2H、d、J9、2''-H、6''-H)、7.31 (2H、t、J9、3''-H、5''-H)、7.20 (1H、t、J9、4''-H)、4.30 (2H、s、SCH₂) ; m/z (%) 344 (100、M+1⁺) ; ν_{max} (KBr ディスク) /cm⁻¹ 2631、1628、1612、1560、1537、1425、1375。

実施例 111

6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェニルルチオメチルアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン (0.10 g、0.45 mmol)

および4-フェニルルチオメチルアニリン (0.12 g、0.63 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (15 ml) 中で15分間反応させた。このよ

うにして得られ白色固体状物は6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェニルチオメチルアニリノ)キナゾリン塩酸塩であった(0.12g、65%)融点235-236℃; (実測値: C、62.64; H、5.04; N、9.57。C₂₃H₂₁N₃O₂S·HClについての計算値: C、62.79; H、5.04; N、9.55%); δ H [²H₆] -DMSO 11.40 (1H、br s、NH)、8.78 (1H、s、2-H)、8.35 (1H、s、8-H)、7.65 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.45 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、7.40ほ7.35 (3H、m、5-H、2''-H、6''-H)、7.32 (2H、t、J 9、3''-H、5''-H)、7.20 (1H、t、J 9、4''-H)、4.30 (2H、s、SCH₂)、4.00 (6H、2×s、2×OCH₃); m/z (%) 404 (100、M+1⁺); ν max (KBrディスク) / cm⁻¹ 1632、1578、1514、1437、1281、1067。

実施例112

6, 7-ジメトキシ-4-[4-(フェニルスルホニルメチル)アニリノ]キナゾリン塩酸塩

OxoneTM (2KHOSO₅·KHSO₄·K₂SO₄) (0.11g、0.17mmol)を30℃においてメタノール(5ml)および水(5ml)中の6, 7-ジメトキシ-4-[4-(フェニルチオメチル)アニリノ]キナゾリン塩酸塩(0.050g、0.11mmol)の攪拌した懸濁液に添加し、混合物を1時間攪拌した。次いで反応混合物を60℃に5時間かけて放温し、その温度において2時間攪拌した。攪拌を室温において10時間続けた。さらにOxoneTM (0.005g、0.008mmol)を添加し(tlcがスルホキシド中間体

の存在を示したので)、混合物を60℃においてさらに2時間攪拌した。溶液を飽和水性重炭酸ナトリウム(11ml)で処理し、ジクロロメタン(3×5ml)で抽出した。一緒にした抽出液を真空蒸発させ、黄色残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、酢酸エチル)にかけると、6, 7-ジメトキシ-4-[4-

(フェニルスルホニルメチル) アニリノ] -キナゾリンがオレンジ色固体状物として得られた (0.008 g、16%) 融点 255℃ (分解) $\delta H [^2H_6] - DMSO$ 9.47 (1H、br s、NH)、8.45 (1H、s、2-H)、7.82 (1H、s、8-H)、7.78-7.70 (5H、m、2'-H、6'-H、2''-H、4''-H、6''-H)、7.63 (2H、t、J 9、3''-H、5''-H)、7.20 (1H、s、5-H)、7.15 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、4.65 (2H、s、 CH_2SO_2)、3.95 (6H、 $2 \times s$ 、 $2 \times OCH_3$) ; m/z (%) 435 (4、M⁺)、294 (100) ; ν_{max} (KBr ディスク) / cm^{-1} 1622、1576、1514、1421、1242、1153、1130。

実施例 113

4 - (4 - フェノキシメチルアニリノ) キナゾリン

アセトン (100 ml) 中の 4 - ニトロベンジルブロミド (Aldrich) (5.0 g、0.023 mol)、フェノール (2.2、0.023 mol) および炭酸カリウム (3.5 g、0.025 mol) の混合物を加熱還流させた。1 時間後、さらにフェノール (2.2 g、0.023 mol) および炭酸カリウム (3.5 g、0.025 mol) を添加し、反応混合物をさらに 30 分間加熱還流させた。次いで溶媒を真空除去し、残留油状物を乾式フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、30% ジクロロメタン/ペトロール) にかけると、4 - フェノキシメチルニトロベンゼンが白色結晶質固体状物として得られた (4.2 g、80%) ; $\delta H [^2H_6] - DMSO$ 8.25 (2H、d、J 9、2-H、6-H)、7.73 (2H、d、J 9、3-H、5-H)、7.30 (2H、t、J 9、3'-H、5'-H)、7.04 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、6.98 (1H、t、J 8、4'-H)、5.27 (2H、s、 CH_2O) 。

メタノール (30 ml) を 4 - フェノキシメチルニトロベンゼン (1.0 g、4.1 mmol) および酸化白金 (IV) (0.050 g、0.22 mmol) に注意して添加した。生ずる懸濁液を室温および常圧において水素雰囲気下に攪

拌した。反応が完結したとき（約80分間）（t l cにより示される）、懸濁液をジクロロメタンで希釈し、ヒフロのパッドを通して濾過した。次いで濾液を蒸発乾固すると、4-フェノキシメチルアニリンが白色固体状物として得られた（0.71 g、80%）； δ H C D C l: 7.25 (2 H、t、J 9、3' - H、5' - H)、7.21 (2 H、d、J 9、2' - H、6' - H)、6.98 (2 H、d、J 9、3 - H、5 - H)、6.92 (1 H、t、J 9、4' - H)、6.69 (2 H、d、J 9、2 - H、6 - H)、4.92 (2 H、s、CH₂ O)、3.65 (2 H、b r s、NH₂)。

4-クロロキナゾリン（0.10 g、0.61 mmol）および4-フェノキシメチルアニリン（0.15 g、0.73 mmol）を、手順Bに従い2-プロパノール（6 ml）中で20分間反応させた。得られる輝いた黄色固体状物をジクロロメタン中に懸濁させ、トリエチルアミンで処理し、全体を室温において5分間攪拌した。次いで揮発性物質を真空除去し、残留物をシリカゲルのクロマトグラフィー（最初に2%メタノール/ジクロロメタン；第2に、40%ペトルール/ジエチルエーテルを使用する）に2回かけると、4-（4-フェノキシメチルアニリノ）キナゾリン塩酸塩が得られた（0.010 g、5%）融点194-195℃；（実測値：C、76.64；H、5.35；N、12.71。C₁₁H₁₁N₃O・0.1 H₂Oについての計算値：C、76.62；H、5.27；N、12.76%）； δ H [²H₆] - DMSO 9.77 (1 H、s、NH)、

8.61 (1 H、s、2 - H)、8.55 (1 H、d、J 9、8 - H)、7.88 (2 H、d、J 9、2' - H、6' - H)、7.87 (1 H、t、J 8、6 - H)、7.80 (1 H、d、J 8、5 - H)、7.65 (1 H、t、J 8、7 - H)、7.47 (2 H、t、J 9、3' - H、5' - H)、7.30 (2 H、t、J 9、3'' - H、5'' - H)、7.03 (2 H、d、J 9、2'' - H、6'' - H)、6.95 (1 H、t、J 8、4'' - H)、5.10 (2 H、s、OCH₂)；m/z (%) 327 (2、M⁺)、234 (100)； ν max (KBr ディスク) / cm⁻¹ 1618、1599、1572、1528、1499、1419、1238、756。

実施例 1146, 7-ジメトキシ-4-(4-フェノキシメチルアニリノ)キナゾリン

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン (0.11 g、0.50 mmol) および 4-フェノキシメチルアニリン (0.14 g、0.70 mmol) の攪拌した混合物を、2-プロパノール (6 ml) 中で1時間加熱還流させた。冷却後、トリエチルアミンを混合物に添加し、室温において5分間攪拌した。次いで揮発性物質を真空除去し、残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、5%メタノール/ジクロロメタン) にかけて、6, 7-ジメトキシ-4-(4-フェノキシメチルアニリノ)キナゾリンが得られた (0.020 g、10%) 融点 250℃ (分解) ; (実測値 : C、71.55 ; H、5.58 ; N、10.76。C₂₃H₂₁N₃O₃ についての計算値 : C、71.30 ; H、5.46 ; N、10.85%) ; δ H [²H₆] -DMSO 9.45 (1H、br s、NH)、8.45 (1H、s、2-H)、7.86 (1H、s、8-H)、7.83 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.47 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、7.30 (2H、t、J 8、3''-H、5''-H)、7.20 (1H、s、5-H)、7.03 (2H、d、J 8、2''-H、6''-H)、6.95

(1H、t、J 9、4''-H)、5.10 (2H、s、CH₂O)、3.95 (6H、2×s、2×OCH₃) ; m/z (%) 387 (13、M⁺)、294 (100) ; ν max (KBr ディスク) /cm⁻¹ 1622、1597、1578、1518、1473、1423、1240。

実施例 1154-(4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリノ)キナゾリン

3-メチル-4-ニトロフェノール (Aldrich) (2.50 g ; 16.3 mmol)、水素化ナトリウム (0.405 g ; 16.4 mmol) および塩化ベンジル (2.28 ; 17.0 mmol) を、手順 E に従いジメチルホルムアミド (100 ml) 中で60℃において5時間反応させた。このようにして5-ベンジルオキシ-2-ニトロトルエンがベージュ色固体状物として得られた (3.2 g、88%) 融点 64-66℃ ; (実測値 : C、68.77 ; H、5.40

; N、5.74。C₁₄H₁₃NO₃についての計算値：C、69.14；H、5.35；N、5.76)；t l c (ジクロロメタン) R f 0.78。

5-ベンジルオキシ-2-ニトロトルエン (0.500 g；2.06 mmol) をヒドラジン水和物 (0.308 g；6.17 mmol) で手順Hに従い還元すると、4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリンが無色油状物として得られた (0.430 g、98%)；t l c (酢酸エチル) R f 0.55。

4-クロロキナゾリン (0.326 g；1.98 mmol) および4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン (0.430 g；2.02 mmol) を、手順Cに従い2-プロパノール (18 ml) 中で70分間反応させた。このようにして4-(4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリノ)キナゾリンが黄色固体状物として得られた (0.354 g、52%) 融点176-178℃；(実測値：C、76.46；H、5.46；N、12.04。C₂₂H₁₉N₃O・0.25 H₂Oについての計算値：C、76.41；H、5.64；N、12.16)；t l c

(メタノール：ジクロロメタン、3：47) R f 0.40； δ H [²H₆] -DM SO 10.98 (1H、br s、NH)、8.69 (1H、s、2-H)、7.71-7.94 (3H、m、5-H、7-H、8-H)、7.35-7.58 (5H、m、6-H、6'-H、3×PhH)、7.31 (1H、s、PhH)、7.18 (1H、s、PhH)、6.88-7.00 (2H、m、3'-H、5'-H)、5.10 (2H、s、CH₂)、2.35 (3H、s、2'-CH₃)；m/z (%) 342 (100、M+1⁺)。

実施例116

4-(4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.420 g；1.87 mmol) および4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン (0.439 g；2.06 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (15 ml) 中で30分間反応させた。このようにして生成物は薄ベージュ色固体状物として得られた (0.652 g、74%) 融点226-228℃；(実測値：C、61.36；H、5.6

3; N、8.99。C₂₄H₂₃N₃O₃ · 1.5HCl · 0.75H₂Oについての計算値：C、61.37；H、5.54；N、8.96；t l c（酢酸エチル）R f 0.15； δ H [²H₆] - DMSO 10.86（1H、br s、NH）、8.60（1H、s、2-H）、8.20（1H、s、8-H）、6.88 - 7.52（9H、m、5-H、3'-H、5'-H、6'-H、5×PhH）、5.18（2H、s、CH₂）、3.98（6H、s、2×OCH₃）、2.18（3H、s、2'-CH₃）；m/z（%）401（26、M⁺）、310（100）。

実施例 117

4 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - クロロアニリノ) キナゾリン塩酸塩

2 - クロロ - 4 - ニトロフェノール（Lancaster）（5.0g；28.8mmol）、水素化ナトリウム（0.784g；31.7mmol）および臭化ベンジル（5.42；31.7mmol）を、手順Eに従いジメチルホルムアミド（70ml）中で55℃において5時間反応させた。このようにして4 - ベンジルオキシ - 3 - クロロニトロベンゼンが鈍い黄色の粉末状物として得られた（6.9g、91%）融点111 - 113℃；（実測値：C、59.20；H、3.74；N、5.22。C₁₃H₁₀ClNO₃についての計算値：C、59.20；H、3.80；N、5.31）；t l c（ジクロロメタン）R f 0.67。

4 - ベンジルオキシ - 3 - クロロニトロベンゼン（0.500g；1.90mmol）をヒドラジン水和物（0.284g；5.68mmol）で手順Hに従い還元した。4 - ベンジルオキシ - 3 - クロロアニリン（0.440g、99%）が無色固体状物として得られた、融点83 - 84℃；t l c（酢酸エチル：シクロヘキサン、1：1）R f 0.61。

4 - クロロキナゾリン（0.258g；1.57mmol）および4 - ベンジルオキシ - 3 - クロロアニリン（0.440g；1.90mmol）を、手順Bに従い2 - プロパノール（14ml）中で30分間反応させた。このようにして生成物は黄色固体状物として得られた（0.532g、85%）融点222 - 2

24℃; (実測値: C、63.04; H、4.42; N、10.41。C₂₁H₁₆ClN₃O·HCl についての計算値: C、63.31; H、4.27; N、10.55); tlc (酢酸エチル) Rf 0.43; δH [²H₆] -DMSO 11.82 (1H、br s、NH)、9.00 (1H、d、J 7、8-H)、8.95 (1H、s、2-H)、7.64-8.14 (5H、m、5-H、6-H、7-H、2'-H、6'-H)、7.22-7.54 (6H、m、5'-H、5

×PhH)、5.30 (2H、s、CH₂); m/z (%) 362 (100、M+1⁺)。

実施例 118

4-(4-ベンジルオキシ-3-クロロアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.353 g; 1.57 mmol) および 4-ベンジルオキシ-3-クロロアニリン (0.440 g; 1.90 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (20 ml) 中で 20 分間反応させた。このようにして生成物はベージュ色固体状物として得られた (0.646 g、90%) 融点 256-258℃; (実測値: C、60.13; H、4.59; N、9.12。C₂₃H₂₀ClN₃O₃·HCl についての計算値: C、60.26; H、4.59; N、9.17); tlc (酢酸エチル) Rf 0.22; δH [²H₆] -DMSO 11.35 (1H、br s、NH)、8.79 (1H、s、2-H)、8.37 (1H、s、8-H)、7.90 (1H、s、7-H)、7.21-7.70 (8H、m、2'-H、5'-H、6'-H、5×PhH)、5.30 (2H、s、CH₂)、4.07 および 4.01 (2×3H、2×s、2×OCH₃); m/z (%) 422 (90、M+1⁺)、331 (50)。

実施例 119

4-(4-ベンジルオキシ-3-クロロアニリノ)-6-ブロモキナゾリン塩酸塩

4-ブロモ-4-クロロキナゾリン (0.139 g; 0.571 mmol) お

よび4-ベンジルオキシ-3-クロロアニリン (0.146 g; 0.628 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (8 ml) 中で4.5時間反応させた。このようにして生成物は輝いた黄色固体状物として得られた (0.255 g、94%) 融点256-258℃; (実測値: C、52.78; H、3.44; N、

8.66。C₂₁H₁₅BrClN₃O・HClについての計算値: C、52.84; H、3.36; N、8.81); tlc (酢酸エチル) Rf 0.51; δH [²H₆] -DMSO 11.26 (1H、br s、NH)、9.11 (1H、s、5-H)、8.90 (1H、s、2-H)、8.20 (1H、d、J 9、7-H)、7.95 (1H、s、2'-H)、7.87 (2H、d、J 9、6'-H、8-H)、7.70 (2H、d、J 9、2''-H、6''-H)、7.29-7.55 (4H、m、5'-H、3''-H、4''-H、5''-H)、5.29 (2H、s、CH₂); m/z 441 (26、M⁺)、350 (100)。

実施例120

4-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシアニリン)-6,7-ジメトキシキノリン塩酸塩

2-メトキシ-4-ニトロフェノール (Aldrich) (2.53 g; 15.0 mmol)、水素化ナトリウム (0.400 g; 16.5 mmol) および臭化ベンジル (2.62; 16.0 mmol) を、手順Eに従いジメチルホルムアミド (50 ml) 中で55℃において6.5時間反応させた。このようにして4-ベンジルオキシ-3-メトキシニトロベンゼンが淡黄色固体状物として得られた (3.05 g、79%) 融点78-79℃; (実測値: C、64.95; H、5.01; N、5.39。C₁₄H₁₃NO₄についての計算値: C、64.86; H、5.02; N、5.40); tlc (ジクロロメタン) Rf 0.81。

4-ベンジルオキシ-3-メトキシニトロベンゼン (1.17 g; 4.52 mmol) をヒドラジン水和物 (0.678 g; 13.56 mmol) で手順Hに従い還元した。4-ベンジルオキシ-3-メトキシアニリン (1.03 g、98%) が無色針状結晶物として得られた、融点62-63℃; tlc (ジクロロメ

タン) Rf 0.62。

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.225 g; 1.0 mmol)

および4-ベンジルオキシ-3-メトキシアニリン (0.276 g; 1.25 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (7.5 ml) 中で45分間反応させた。このようにして生成物は黄色結晶質固体状物として得られた (0.420 g、93%) 融点251-252℃; (実測値: C、62.91; H、5.18; N、9.12。C₂₄H₂₃N₃O₄·HCl·0.25H₂Oについての計算値: C、62.88; H、5.34; N、9.17); tlc (酢酸エチル) Rf 0.18; δH [²H₆] -DMSO 11.34 (1H、br s、NH)、8.78 (1H、s、2-H)、8.35 (1H、s、8-H)、7.05-7.51 (9H、m、5-H、2'-H、5'-H、6'-H、5×PhH)、5.12 (2H、s、CH₂)、4.02および4.00 (2×3H、2×s、6-OCH₃、7-OCH₃)、3.82 (3H、s、3'-OCH₃); m/z (15、M⁺)、326 (100)。

実施例121

4-(4-ベンジルオキシ-2-ニトロアニリノ)キナゾリン塩酸塩

4-クロロキナゾリン (0.164 g; 1.0 mmol) および4-ベンジルオキシ-2-ニトロアニリン (Saloria Aldrich) (0.286 g; 1.1 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (5 ml) 中で1.5時間反応させた。このようにして生成物は輝いた黄色結晶質固体状物として得られた (0.270 g、66%) 融点225-226℃; (実測値: C、62.05; H、4.07; N、13.84。C₂₁H₁₆N₄O₃·HClについての計算値: C、61.69; H、4.16; N、13.70); tlc (酢酸エチル) Rf 0.38; δH [²H₆] -DMSO 12.22 (1H、br s、NH)、8.92 (2H、d、J 9、8-H、5-H)、8.88 (1H、s、2-H)、7.30-8.17 (10H、m、6-H、7-H、3'-H、5'-H、6'-H、5×PhH)、5.31 (2H、s、CH₂); m/z (%) 37

2 (1

3、 M^+)、326 (36)、281 (16)。実施例1224-(4-ベンジルオキシ-2-ニトロアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.225 g; 1.0 mmol) および4-ベンジルオキシ-2-ニトロアニリン (0.268 g; 1.1 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (5 ml) 中で4.5時間反応させた。このようにして生成物は輝いた黄色固体状物として得られた (0.350 g、75%) 融点249-251℃; (実測値: C、59.45; H、4.33; N、11.99。C₂₃H₂₀N₄O₅·HCl についての計算値: C、58.91; H、4.48; N、11.95); tlc (酢酸エチル) Rf 0.38; δ H [²H₆]-DMSO 11.86 (1H、br s、NH)、8.71 (1H、s、2-H)、8.36 (1H、s、8-H)、7.35-7.80 (9H、m、7-H、3'-H、5'-H、6'-H、5×PhH)、5.30 (2H、s、CH₂)、4.03および4.00 (2×3H、2×s、2×OCH₃); m/z (%) 432 (30、 M^+)、386 (70)、341 (66)。

実施例1234-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジブromoアニリノ)キナゾリン塩酸塩

2,6-ジブromo-4-ニトロフェノール (Aldrich) (2.0 g; 6.75 mmol)、ベンジルアルコール (0.873 g; 8.08 mmol) およびジシクロヘキシルカーボジイミド (1.53 g; 7.41 mmol) を、手順Gに従い12時間反応させた。このようにして4-ベンジルオキシ-3,5-ジブromonitroベンゼンが無色針状結晶物として得られた (1.55 g、60%) 融点82-84℃; (実測値: C、40.80; H、2.34; N、3.50。C₁₃H₉Br₂NO₃ についての計算値: C、40.33; H、2.33; N、3.

62) ; t l c (ジクロロメタン-ヘキサン、1 : 1) R f 0. 35。

4-ベンジルオキシ-3, 5-ジブロモニトロベンゼン (2. 00 g ; 0. 517 mmol) をヒドラジン水和物 (0. 078 g ; 1. 55 mmol) で手順Hに従い還元した。4-ベンジルオキシ-3, 5-ジブロモアニリン (0. 179 g、97%) が灰色板状物質として得られた、融点93-94℃ ; t l c (酢酸エチル : シクロヘトサン、1 : 1) R f 0. 61。

4-クロロキナゾリン (0. 079 g ; 0. 48 mmol) および4-ベンジルオキシ-3, 5-ジブロモアニリン (0. 184 g ; 0. 317 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (5 ml) 中で3時間反応させた。このようにして生成物は薄黄色固体状物として得られた (0. 168 g、67%) 融点238-240℃ ; (実測値 : C、48. 66 ; H、3. 08 ; N、8. 11。C₂₁H₁₃Br₂N₃O · HCl についての計算値 : C、48. 34 ; H、3. 07 ; N、8. 06) ; t l c (酢酸エチル) R f 0. 22 ; δ H [²H₆] -DMSO 11. 40 (1H、b r s、NH)、8. 98 (1H、s、2-H)、8. 81 (1H、d、J 7、8-H)、8. 20 (2H、s、2'-H、6'-H)、7. 73-8. 11 (4H、m、6-H、7-H、2×PhH)、7. 55 (1H、d、J 9、5-H)、7. 24-7. 48 (3H、m、3×PhH)、5. 04 (2H、s、CH₂) ; m/z (%) 485 (15、M⁺)、404、406 (24)、394 (78)。

実施例124

4-(4-ベンジルオキシ-3, 5-ジブロモアニリノ)-6, 7-ジメトキシキナゾリン

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン (0. 108 g ; 0. 481 mmol) および4-ベンジルオキシ-3, 5-ジブロモアニリン (0. 184 g ; 0. 517 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (6 ml) 中で2. 5

時間反応させた。このようにして生成物は無色の固体状物として得られた (0. 050 g、19%) 融点137-140℃ ; (実測値 : C、49. 13 ; H、3. 73 ; N、7. 44。C₂₃H₁₉Br₂N₃O₃ · H₂O₂ についての計算値 : C、4

9.04; H, 3.73; N, 7.46); tlc (メタノール:ジクロロメタン、7:93) Rf 0.45; δ H [2 H₆] -DMSO 11.06 (1H, br s, NH)、8.71 (1H, s, 2-H)、8.01 (1H, s, 8-H)、7.60 (1H, d, J 9, 5-H)、6.92-7.47 (7H, m, 2'-H, 6'-H, 5×PhH)、5.08 (2H, s, CH₂)、4.06 (6H, s, 2×OCH₃); m/z (%) 544 (100, M⁺)。

実施例 125

6-ブロモ-4-(4-ベンジルオキシ-3,5-ジブロモアニリノ)キナゾリン

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン (0.122 g; 0.5 mmol) および 3,5-ジブロモ-4-ベンジルオキシアニリン (0.214 g; 0.60 mmol) を、手順Cに従い2-プロパノール (5 ml) 中で6時間反応させた。このようにして生成物はクリーム色固体状物として得られた (0.143 g, 51%) 融点 237-239℃; (実測値: C, 44.20; H, 2.66; N, 7.13。C₂₁H₁₄Br₃N₃O·0.5H₂Oについての計算値: C, 44.00; H, 2.62; N, 7.33); tlc (酢酸エチル:シクロヘキサン、1:1) Rf 0.40; δ H [2 H₆] -DMSO 9.95 (1H, br s, NH)、8.86 (1H, s, 5-H)、8.71 (1H, s, 2-H)、8.33 (2H, s, 2'-H, 6'-H)、8.02 (1H, d, J 9, 7-H)、7.76 (1H, d, J 9, 8-H)、7.57 (2H, s, 2×PhH)、7.32-7.57 (3H, m, 3×PhH)、5.05 (2H, s, CH₂); m/z (%) 563 (11, M⁺)、472 (30)。

実施例 126

4-(4-ベンジルオキシ-2-トリフルオロメチルアニリノ)キナゾリン

4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル (Aldrich) (4.14 g; 20 mmol)、水素化ナトリウム (0.544 g; 22.0 mmol) および臭化ベンジル (3.6; 21.1 mmol) を、手順Eに従いジメチルホルムアミド (50 ml) 中で60℃において5時間反応させた。このようにし

て4-ベンジルオキシ-2-(トリフルオロメチル)ニトロベンゼンが淡黄色固体状物として得られた(5.77g、97%)融点37-39℃;(実測値:C、55.74;H、3.38;N、4.59。 $C_{14}H_{10}F_3NO_3 \cdot 0.25H_2O$ についての計算値:C、55.72;H、3.48;N、4.64);tlc(酢酸エチル)Rf0.70。

4-ベンジルオキシ-2-(トリフルオロメチル)ニトロベンゼン(1.19g;4.0mmol)をヒドラジン水和物(0.600g;12.0mmol)で手順Hに従い還元した。4-ベンジルオキシ-2-トリフルオロメチルアニリン(1.01g、95%)がベージュ色結晶質固体状物として得られた、融点38-40℃;(実測値:C、63.49;H、4.56;N、5.01。 $C_{14}H_{12}F_3NO$ についての計算値:C、62.92;H、4.49;N、5.24);tlc(酢酸エチル:シクロヘキサン、1:2)Rf0.39。

4-クロロキナゾリン(0.128g;0.778mmol)および4-ベンジルオキシ-2-トリフルオロメチルアニリン(0.233g;0.874mmol)を、手順Bに従い2-プロパノール(7ml)中で9.5時間反応させた。このようにして生成物は無色の固体状物として得られた(0.140g、45%)融点147-148℃;(実測値:C、65.94;H、3.96;N、10.32。 $C_{22}H_{16}F_3N_3O \cdot 0.25H_2O$ についての計算値:C、66.08;H、4.13;N、10.51);tlc(メタノール:ジクロロメタン、5:95)Rf0.41; δH [2H_6] -DMSO 11.33(1H、br s、NH)、8.71(1H、s、2-H)、8.11(1H、d、J 8、8-H)、7.94(1H、d、J 9、6'-H)、7.75-7.85(2H、m、5-H、7-H)、7.18-7.62(8H、m、6-H、3'-H、5'-H、5×PhH)、5.10(2H、s、CH₂);m/z (%) 395(36、M⁺)、326(32)、304(74)。

実施例127

4-(4-ベンジルオキシ-2-トリフルオロメチルアニリン)-6,7-ジメ

トキシキナゾリン

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.175 g; 0.78 mmol) および 4-ベンジルオキシ-2-トリフルオロメチルアニリン (0.233 g; 0.874 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (9 ml) 中で 14 時間反応させた。このようにして生成物はベージュ色固体状物として得られた (0.106 g、30%) 融点 184-185℃; (実測値: C、62.81; H、4.29; N、9.17。C₂₄H₂₀F₃N₃O₃ についての計算値: C、63.30; H、4.40; N、9.23); tlc (メタノール: ジクロロメタン、3:97) Rf 0.33; δ H [²H₆] -DMSO 11.21 (1H、br s、NH)、8.60 (1H、s、2-H)、8.10 (1H、d、J 9.6、'-H)、7.09-7.48 (8H、m、5-H、8-H、5'-H、5×Ph H)、6.92 (1H、s、3'-H)、5.11 (2H、s、CH₂)、4.07 および 4.02 (2×3H、2×s、2×OCH₃); m/z (%) 455 (52、M⁺)、386 (50)、364 (100)。

実施例 1284-(4-ベンジルオキシ-3-メチルアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

窒素雰囲気下に乾燥ジメチルホルムアミド (10 ml) 中の水素化ナトリウム (0.264 g; 11 mmol) の懸濁液をベンジルアルコール (1.12 g; 10.3 mmol) で処理し、水素の発生が止むまで、混合物を攪拌した。次いで混合物を乾燥ジメチルホルムアミド (5 ml) 中の 2-フルオロ-5-ニトロトルエン (Fluorchem) (1.55 g; 10 mmol) の溶液で滴々処理し、外部の冷却を使用して温度を 10℃ 以下に保持した。添加が完結したとき、この混合物を室温において 18 時間攪拌し、次いで水 (100 ml) と n-ペンタン (30 ml) との攪拌した混合物中に注ぐと、黄色固体状物が形成した。固体状物を濾過により集め、洗浄し、真空乾燥した。粗生成物を結晶化 (5% H₂O-メタノール) させると、2-ベンジルオキシ-5-ニトロトルエンがフラットな淡黄色針状結晶物として得られた (1.40 g、58%) 融点 70-7

2℃；（実測値：C、68.85；H、5.33；N、5.68。 $C_{14}H_{13}NO$ についての計算値：C、69.13；H、5.35；N、5.76；t l c（10%酢酸エチル：シクロヘキサン）R f 0.28。

2-ベンジルオキシ-5-ニトロトルエン（0.912g；3.75mmol）を、手順Hに従いヒドラジン水和物（0.567g；11.25mmol）で還元した。4-ベンジルオキシ-3-メチルアニリン（0.808g、99%）が無色油状物として得られた、t l c（酢酸エチル）R f 0.55。

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン（0.225g；1.0mmol）および4-ベンジルオキシ-3-メチルアニリン（0.270g；1.25mmol）を、手順Bに従い2-プロパノール（6ml）中で60分間反応させた。このようにして生成物は淡黄色固体状物として得られた（0.418g、96%）融点253-254℃；（実測値：C、65.05；H、5.39；N、9.4

3。 $C_{24}H_{23}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 0.33H_2O$ についての計算値：C、64.94；H、5.56；N、9.47）；t l c（酢酸エチル）R f 0.20； δH [2H_6] -DMSO 11.20（1H、br s、NH）、8.76（1H、s、2-H）、8.30（1H、s、8-H）、7.28-7.53（8H、m、5-H、2'-H、6'-H、5×PhH）、7.10（1H、d、J 9.5'-H）、5.20（2H、s、CH₂）、4.03および4.00（2×3H、2×s、2×OCH₂）、2.25（3H、s、3'-CH₃）；m/z（%）401（33、M⁺）、310（100）。

実施例129

6-ブロモ-4-(4-ベンジルオキシ-3-メチルアニリノ)キナゾリン塩酸塩

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン（0.244g；1.0mmol）および4-ベンジルオキシ-3-メチルアニリン（0.270g；1.25mmol）を、手順Bに従い2-プロパノール（6ml）中で90分間反応させた。このようにして生成物は輝いた黄色結晶質固体状物として得られた（0.403g、8

8%) 融点250-251℃; (実測値: C、57.08; H、4.15; N、8.99。C₂₂H₁₈BrN₃O·HCl·0.33H₂Oについての計算値: C、57.11; H、4.28; N、9.08); tlc (酢酸エチル) Rf 0.51; δH [²H₆] -DMSO 11.50 (1H、br s、NH)、9.20 (1H、s、5-H)、8.88 (1H、s、2-H)、8.20 (1H、d、J 9、7-H)、7.90 (1H、d、J 9、8-H)、7.25-7.57 (7H、m、2'-H、6'-H、5×PhH)、7.11 (1H、d、J 9、5'-H)、5.21 (2H、s、CH₂)、2.23 (3H、s、3'-CH₃); m/z (%) 419、421 (38、M⁺)、328、330 (100)。

実施例 130

4-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロアニリノ) キナゾリン塩酸塩

2-フルオロ-4-ニトロフェニル (Aldrich) (3.14 g; 20 mmol)、水素化ナトリウム (0.533 g; 22 mmol) および臭化ベンジル (3.5; 21.0 mmol) を、手順Eに従いジメチルホルムアミド (55 ml) 中で65℃において1.5時間反応させた。このようにして4-ベンジルオキシ-3-フルオロニトロベンゼンが淡黄色固体状物として得られた (4.77 g、95%) 融点121-122℃; (実測値: C、63.09; H、4.14; N、5.64。C₁₃H₁₀FN₂O₃についての計算値: C、63.15; H、4.05; N、5.67); tlc (ジクロロメタン) Rf 0.64。

4-ベンジルオキシ-3-フルオロニトロベンゼン (1.0 g; 4.05 mmol) をヒドラジン水和物 (0.608 g; 12.15 mmol) で手順Hに従い還元した。4-ベンジルオキシ-3-フルオロアニリン (0.870、99%) が無色油状物として得られた、tlc (酢酸エチル) Rf 0.49。

4-クロロキナゾリン (0.151 g、0.915 mmol) および4-ベンジルオキシ-3-フルオロアニリン (0.220 g; 1.01 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (8 ml) 中で4時間反応させた。このようにして生成物は黄色固体状物として得られた (0.237 g、65%) 融点225-226℃; (実測値: C、63.25; H、4.25; N、10.34。C₂₁H₁₆

$\text{FN}_3\text{O} \cdot 1.5\text{HCl}$ についての計算値: C、63.04; H、4.37; N、10.50。t l c (酢酸エチル) R f 0.35; δH [$^2\text{H}_6$] -DMSO 11.59 (1H、s、2-H)、8.95 (1H、s、2-H)、8.88 (1H、d、J 9、8-H)、7.70-8.18 (4H、m、7-H、5'-H、2'-H、6'-H)、7.29-7.57 (7H、m、6-H、5'-H、5×PhH)、5.30 (2H、s、 CH_2); m/z (%) 345 (56、 M^+)、254 (100)。

実施例 131

4-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.205 g、0.913 mmol) および 4-ベンジルオキシ-3-フルオロアニリン (0.219 g; 1.01 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (8 ml) 中で 90 分間反応させた。このようにして生成物はクリーム色固体状物として得られた (0.385 g、94%) 融点 246-247°C; (実測値: C、61.67; H、4.70; N、9.29。 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.33\text{H}_2\text{O}$ についての計算値: C、61.67; H、4.84; N、9.38); t l c (酢酸エチル) R f 0.15; δH [$^2\text{H}_6$] -DMSO 11.29 (1H、br s、PhH)、8.80 (1H、s、2-H)、8.32 (1H、s、8-H)、7.71 (1H、d、J 9、6'-H)、7.30-7.52 (8H、m、5-H、2'-H、5'-H、5×PhH)、5.29 (2H、s、 CH_2)、4.05 および 4.00 (2×3H、2×s、2×OCH₃); m/z (%) 405 (100、 M^+)。

実施例 132

4-(4-ベンジルオキシ-3-フルオロアニリノ)-6-ブロモキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6-ブロモキナゾリン (0.223 g、0.916 mmol) および 4-ベンジルオキシ-3-フルオロアニリン (0.220 g; 1.012 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (8 ml) 中で 90 分間反応させた。このようにして生成物はクリーム色固体状物として得られた (0.385 g、94%) 融点 246-247°C; (実測値: C、61.67; H、4.70; N、9.29。 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.33\text{H}_2\text{O}$ についての計算値: C、61.67; H、4.84; N、9.38); t l c (酢酸エチル) R f 0.15; δH [$^2\text{H}_6$] -DMSO 11.29 (1H、br s、PhH)、8.80 (1H、s、2-H)、8.32 (1H、s、8-H)、7.71 (1H、d、J 9、6'-H)、7.30-7.52 (8H、m、5-H、2'-H、5'-H、5×PhH)、5.29 (2H、s、 CH_2)、4.05 および 4.00 (2×3H、2×s、2×OCH₃); m/z (%) 405 (100、 M^+)。

mol) を、手順Bに従い2-プロパノール(8ml)中で2.5時間反応させた。このようにして生成物は輝いた黄色固体状物として得られた(0.360g、85%) 融点236-238℃; (実測値: C、54.44; H、3.42; N、8.98。C₂₁H₁₅BrFN₃O·HClについての計算値: C、54.74; H、3.48; N、9.12); tlc (酢酸エチル) Rf 0.49; δH [2

H₆] -DMSO 11.32 (1H、br s、NH)、9.12 (1H、s、5-H)、8.90 (1H、s、2-H)、8.20 (1H、d、J 8、7-H)、7.90 (1H、d、J 10、8-H)、7.32-7.58 (8H、m、2'-H、5'-H、6'-H、5×PhH)、5.23 (2H、s、CH₂) ; m/z (%) 423、425 (12、M⁺)、332、334 (66)。

実施例133

4-(4-ベンジルオキシ-3-トリフルオロメチルアニリノ) キナゾリン塩酸塩

窒素雰囲気下乾燥ジメチルホルムアミド(15ml)中の水素化ナトリウム(0.396g、16.5mmol)の懸濁液をベンジルアルコール(1.68g; 15.45mmol)で処理し、水素の発生が止むまで、混合物を攪拌した。得られる溶液を乾燥ジメチルホルムアミド(10ml)中の4-フルオロ-3-トリフルオロメチルニトロベンゼン(Fluorchem)(3.44g; 15mmol)の溶液で滴々処理し、外部の冷却を使用して温度を0~5℃の範囲に保持した。0℃においてさらに3時間攪拌した後、混合物を室温において48時間攪拌し、次いで砕いた氷/水(150g)上に注いだ。沈澱した半固体状物を水性相のデカンテーションにより集め、得られるスラリーを濾過し、生成物(2.26g)を乾燥した。5%水-メタノールから再結晶化させると、4-ベンジルオキシ-3-トリフルオロメチルニトロベンゼンがほとんど無色の針状結晶物として得られた(2.00g; 51%) 融点112-113℃; (実測値: C、56.41; H、3.33; N、4.68。C₁₄H₁₀F₃NO₃についての計算値: C、56.56; H、3.37; N、4.71; tlc (シクロヘキサン-

酢酸エチル 2 : 1) R f 0. 4 4。

4-ベンジルオキシ-3-トリフルオロメチルニトロベンゼン (1. 3 9 g ; 4. 6 8 m m o l) を、手順Hに従いヒドラジン水和物 (0. 7 0 2 g ; 1 4.

0 4 m m o l) で還元した。4-ベンジルオキシ-3-トリフルオロメチルアニリン (1. 1 5 g、9 9 %) が薄黄褐色油状物として得られた、t l c (酢酸エチル) R f 0. 6 0。

4-クロロキナゾリン (0. 0 9 9 g ; 0. 6 0 m m o l) および4-ベンジルオキシ-3-トリフルオロメチルアニリン (0. 1 9 0 g ; 0. 7 8 m m o l) を、手順Bに従い2-プロパノール (4 m l) 中で3 0 分間反応させた。このようにして生成物は淡黄色固体状物として得られた (0. 2 5 3 g、9 8 %) 融点 2 6 0 - 2 6 2 °C ; (実測値 : C、6 0. 6 0 ; H、3. 8 9 ; N、9. 5 9。C₂₂H₁₆F₃N₃O · HCl · 0. 2 5 H₂O についての計算値 : C、6 0. 5 5 ; H、4. 0 1 ; N、9. 6 3) ; t l c (1 0 % メタノール/酢酸エチル) R f 0. 6 2 ; δ H [²H₆] -DMSO 1 1. 4 3 (1 H、b r s、NH)、8. 9 4 (1 H、s、2-H)、8. 7 8 (1 H、d、J 9、8-H)、7. 8 0 - 8. 1 8 (5 H、m、5-H、6-H、7-H、2'-H、6'-H)、7. 2 8 - 7. 5 5 (6 H、m、5'-H、5 × Ph H)、5. 3 1 (2 H、s、CH₂) ; m/z 3 9 5 (2 1、M⁺)、3 0 4 (4 4)。

実施例 1 3 4

4 - (4-ベンジルオキシ-3-トリフルオロメチルアニリノ) - 6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン (0. 1 3 5 g ; 0. 6 0 m m o l) および4-ベンジルオキシ-3-トリフルオロメチルアニリン (0. 1 9 0 g ; 0. 7 8 m m o l) を、手順Bに従い2-プロパノール (4 m l) 中で6 0 分間反応させた。このようにして生成物はほぼ無色の固体状物として得られた (0. 2 9 0 g、9 8 %) 融点 2 6 1 - 2 6 3 °C ; (実測値 : C、5 8. 6 7 ; H、4. 3 3 ; N、8. 5 1。C₂₄H₂₀F₃N₃O · HCl についての計算値 : C、5 8. 5 9 ; H、4. 2 7 ; N、8. 5 4) ; t l c (1 0 % メタノール/酢酸

エチル) Rf 0.53; δ H [2 H₆] -DMSO 11.23 (1H、br s、NH)、8.81 (1H、s、2-H)、8.47 (1H、s、8-H)、8.06 (1H、s、2'-H)、8.00 (1H、d、J 9、6'-H)、7.30-7.53 (7H、m、5-H、5'-H、5×PhH)、5.34 (2H、s、CH₂)、4.09および4.00 (2×3H、2×s、2×OCH₃); m/z (%) 455 (66、M⁺)、364 (100)。

実施例 135

4-(4-ベンジルオキシ-3-トリフルオロメチルアニリノ)-6-ブロモキナゾリン塩酸塩

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン (0.146 g; 0.60 mmol) および4-ベンジルオキシ-3-トリフルオロメチルアニリン (0.190 g; 0.78 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (4 ml) 中で30分間反応させた。このようにして生成物はレモン黄色プリズム状物質として得られた (0.295 g、96%) 融点243-245℃; (実測値: C、52.48; H、4.09; N、7.37。C₂₂H₁₅BrF₃N₃O·HCl·i-C₃H₇OHについての計算値: C、52.58; H、4.20; N、7.36); tlc (10%メタノール/酢酸エチル) Rf 0.69; δ H [2 H₆] -DMSO 11.38 (1H、br s、NH)、9.12 (1H、s、5-H)、8.90 (1H、s、2-H)、8.21 (1H、d、J 9、7-H)、8.10 (1H、s、2'-H)、8.03 (1H、d、J 9、6'-H)、7.89 (1H、d、J 9、8-H)、7.30-7.53 (6H、m、5'-H、5×PhH)、5.35 (2H、s、CH₂); m/z (%) 475、473 (45、M⁺)、382 (60)、207 (55)。

実施例 136

4-(4-ベンジルオキシ-3-シアノアニリノ)キナゾリン塩酸塩

窒素雰囲気下に乾燥ジメチルホルムアミド (15 ml) 中の水素化ナトリウム (0.396 g、16.5 mmol) の懸濁液をベンジルアルコール (1.68 g; 15 mmol) で滴々処理した。水素の発生が止むまで、混合物を攪拌し、

0℃に冷却した。次いで乾燥ジメチルホルムアミド (10 ml) 中の2-フルオロ-5-ニトロベンゾニトリル (Fluorocchem) (2.49 g; 15 mmol) を滴下し、外部の冷却を使用して温度を0℃の範囲に保持した。添加が完結したとき、混合物を0℃において3時間、22℃において48時間攪拌し、次いで砕いた氷/水 (150 ml) 上に注いだ。沈澱した固体状物を濾過により集め、水で洗浄し、乾燥すると、純粋でない固体状物が得られた (3.97 g)。メタノールから再結晶化させ、酢酸エチルから再結晶化させると、2-ベンジルオキシ-5-ニトロベンゾニトリルが淡黄色板状物質として得られた (1.61 g; 42%) 融点140-141℃; (実測値: C、65.96; H、3.85; N、10.94。C₁₄H₁₀N₂O₃についての計算値: C、66.14; H、3.94; N、11.02); tlc (50%シクロヘキサン/酢酸エチル) Rf 0.50。

2-ベンジルオキシ-5-ニトロベンゾニトリル (0.254 g; 1.0 mmol) を、手順Hに従いヒドラジン水和物 (0.150 g; 3.0 mmol) で還元した。4-ベンジルオキシ-3-シアノアニリン (0.220 g、98%) が灰色固体状物として得られた、融点62-64℃; tlc (酢酸エチル-シクロヘキサン、4:1) Rf 0.38。

4-クロロキナゾリン (0.074 g; 0.45 mmol) および4-ベンジルオキシ-3-シアノアニリン (0.112 g; 0.50 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (5 ml) 中で6時間反応させた。このようにして生成物は黄色固体状物として得られた (0.121 g、68%) 融点222-224℃; (実測値: C、66.52; H、4.26; N、14.35。C₂₂H₁₆N₄

O·HCl·0.5 H₂Oについての計算値: C、66.41; H、4.56; N、14.09); tlc (酢酸エチル) Rf 0.36; δ H [²H₆] -DMSO 11.27 (1H、br s、NH)、8.92-9.11 (2H、m、2-H、8-H)、8.21-8.35 (2H、m、2'-H、6'-H)、7.98-8.19 (3H、m、5-H、6-H、7-H)、7.43-7.72 (6H、m、5'-H、5×PhH)、5.50 (2H、s、CH₂); m/z (

%) 352 (20、M⁺)、261 (17)。

実施例137

4-(4-ベンジルオキシ-3-シアノアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン二塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.101 g; 0.451 mmol) および4-ベンジルオキシ-3-シアノアニリン (0.112 g; 0.50 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (6 ml) 中で5時間反応させた。このようにして生成物は黄金黄色固体状物として得られた (0.147 g、67%) 融点249-251℃; (実測値: C、59.62; H、4.48; N、11.91。C₂₄H₂₀N₄O₃ · 2HCl についての計算値: C、59.38; H、4.53; N、11.54); tlc (酢酸エチル) Rf 0.15; δH [²H₆] -DMSO 11.22 (1H、br s、NH)、9.03 (1H、s、2-H)、8.50 (1H、s、8-H)、8.31 (1H、s、5-H)、8.19 (1H、d、J 9、6'-H)、7.49-7.74 (7H、m、2'-H、5'-H、5×PhH)、5.54 (2H、s、CH₂)、4.25および4.20 (2×3H、2×s、2×OCH₃); m/z (%) 412 (27、M⁺)、321 (100)。

実施例138

4-[4-(4-クロロフェノキシ)アニリノ]キナゾリン塩酸塩

4-クロロキナゾリン (0.099 g; 0.60 mmol) および4-(4-クロロフェノキシ)アニリン (Maybridge) (0.165 g; 0.75 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (4 ml) 中で2時間反応させた。このようにして生成物は淡黄色固体状物として得られた (0.220 g、96%) 融点262-265℃; (実測値: C、62.70; H、3.96; N、10.80。C₂₀H₁₄ClN₃O · HCl についての計算値: C、62.50; H、3.91; N、10.94); tlc (酢酸エチル) Rf 0.45; δH [²H₆] -DMSO 11.47 (1H、br s、NH)、8.90 (1H、s、2-H)、8.84 (1H、d、J 9、8-H)、8.10 (1H、t、J 7

、7-H)、7.97 (1H、d、J9、5-H)、7.86 (1H、t、J7、6-H)、7.77 (2H、d、J9、2'-H、6'-H)、7.48 (2H、d、J9、3''-H、5''-H)、7.15 (2H、d、J8、3'-H、5'-H)、7.07 (2H、d、J8、2''-H、6''-H) ; m/z (%) 347、349 (100、M⁺)。

実施例139

4-[4-(4-クロロフェノキシ)アニリノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.135 g; 0.60 mmol) および 4-(4-クロロフェノキシ)アニリン (Maybridge) (0.165 g; 0.75 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (3 ml) 中で2.5時間反応させた。このようにして生成物は黄色固体状物として得られた (0.256 g、96%) 融点 258-260℃; (実測値: C、59.37; H、4.23; N、9.52。C₂₂H₁₈ClN₃O₃・HCl についての計算値: C、59.46; H、4.28; N、9.46); tlc (酢酸エチル) R_f 0.22; δH [²H₆] -DMSO 11.20 (1H、br s、NH)、8.7

0 (1H、s、2-H)、8.30 (1H、s、8-H)、7.70 (2H、d、J9、2'-H、6'-H)、7.42 (2H、d、J9、3''-H、5''-H)、7.32 (1H、s、5-H)、7.10 (2H、d、J9、3'-H、5'-H)、7.01 (2H、d、J9、2''-H、6''-H)、3.98 および 3.92 (2×3H、2×s、2×OCH₃) m/z (%) 407 (100、M⁺)。

実施例140

4-[4-(2,4-ジクロロフェノキシ)アニリノ]キナゾリン塩酸塩

4-(2,4-ジクロロフェノキシ)ニトロベンゼン (Maybridge) (1.0 g; 3.52 mmol) を、手順Hに従いヒドラジン水和物 (0.529 g; 10.56 mmol) で還元した。4-(2,4-ジクロロフェノキシ

) アニリン (0.860 g、96%) がベージュ色針状結晶物として得られた、融点77-79℃; (実測値: C、56.67; H、3.42; N、5.48。 $C_{12}H_9Cl_2NO$ についての計算値: C、56.69; H、3.54; N、5.51); tlc (酢酸エチル) Rf 0.52。

4-クロロキナゾリン (0.099 g; 0.60 mmol) および4-(2,4-ジクロロフェノキシ)アニリン (0.190 g; 0.75 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (5 ml) 中で2.5時間反応させた。このようにして生成物は淡黄色固体状物として得られた (0.251 g、100%) 融点293-295℃; (実測値: C、57.15; H、3.48; N、9.67。 $C_{20}H_{13}Cl_2N_3O \cdot HCl$ についての計算値: C、57.35; H、3.35; N、10.04); tlc (酢酸エチル) Rf 0.43; δH [2H_6] -DMSO 11.51 (1H、br s、NH)、8.84 (2H、m、2-H、8-H)、8.06 (1H、m、7-H)、7.94 (1H、m、5-H)、7.67-7.86 (5H、m、6-H、2'-H、6'-H、3''-H、5''-H)、

7.35-7.49 (1H、m、6''-H)、6.99-7.20 (2H、m、3'-H、5'-H); m/z (%) 380 (100、M⁺)。

実施例141

4-[4-(2,4-ジクロロフェノキシ)アニリン]-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.135 g; 0.60 mmol) および4-(2,4-ジクロロフェノキシ)アニリン (0.190 g; 0.75 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (3 ml) 中で2.5時間反応させた。このようにして生成物は淡黄色固体状物として得られた (0.286 g、99%) 融点250-252℃; (実測値: C、54.83; H、3.70; N、8.72。 $C_{22}H_{17}Cl_2N_3O_3 \cdot HCl$ についての計算値: C、55.17; H、3.76; N、8.78); tlc (酢酸エチル) Rf 0.21; δH [2H_6] -DMSO 11.23 (1H、br s、NH)、8.85 (1H

、s、8-H)、8.30 (1H、s、8-H)、7.83 (1H、s、5-H)、7.75 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.52 (1H、d、J 9、5''-H)、7.40 (1H、s、3''-H)、7.11-7.33 (3H、m、3'-H、5'-H、6''-H)、4.02および4.00 (2×3H、2×s、2×OCH₃) ; m/z 441 (100、M⁺)。

実施例 142

6-ブロモ-4-[4-(2,4-ジクロロフェノキシ)アニリノ]キナゾリン塩酸塩

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン (0.146 g; 0.60 mmol) および 4-(2,4-ジクロロフェノキシ)アニリン (0.190 g; 0.75 mmol) を、手順 B に従い 2-プロパノール (3 ml) 中で 2 時間反応させた。このようにして生成物は黄色固体状物として得られた (0.254 g、85%) 融

点 269-272℃; (実測値: C、48.97; H、2.58; N、8.49。C₂₀H₁₂BrCl₂N₃O·HCl についての計算値: C、48.25; H、2.61; N、8.44); tlc (酢酸エチル) Rf 0.52; δH [²H₆] - DMSO 10.94 (1H、br s、NH)、9.04 (1H、s、5-H)、8.87 (1H、s、2-H)、8.19 (1H、d、J 9、7-H)、7.78-7.90 (4H、m、8-H、2'-H、6'-H、3''-H)、7.51 (1H、d、J 9、5''-H)、7.10-7.25 (3H、m、3'-H、5'-H、6''-H)。

実施例 143

4-[4-(2-チエニルメトキシ)アニリノ]キナゾリン塩酸塩

4-フルオロベンゼン (28.2 g、0.20 mol)、2-チオフェンメタノール (25.0 g、0.22 mol) および テトラブチルアンモニウムブロミド (6.0 g、0.019 mol) を攪拌しながら n-ブチルエーテルに添加すると、黄色溶液が得られた。これを 0-5℃ に冷却し、激しく攪拌しながら 50% 水性 NaOH (100 ml、1.25 mol) を 30 分かけて添加した (発熱)。生ずる黄色懸濁液を 1 時間放置し、水蒸気浴上で 1 時間加熱し、次いで一夜

放置した。混合物を濾過し、固体状物をヘキサンおよび水で洗浄し、乾燥した。熱メタノールから再結晶化させると、2-(4-ニトロフェノキシメチル)-チオフェンが得られた(20.1 g、43%) 融点108-110℃; (実測値: C、55.84; H、3.78; N、5.89。C₁₁H₉NO₃Sについての計算値: C、56.16; H、3.86; N、5.95%)。

2-(4-ニトロフェノキシメチル)-チオフェン(0.50 g、2.13 mmol)を1:1酢酸/エタノール(60 ml)中に溶解し、Pd/C触媒(40 mg)で処理し、大気圧において2.25時間水素化し、その時間までにt_{lc}は出発物質が残留しないことを示した。触媒をヒフロを通す濾過により除去し、

過剰のエタノールで洗浄し、溶液を真空濃縮すると、ゴム状物が得られた。シリカのカラムクロマトグラフィー(40%酢酸エチル/ヘキサン)にかけ、次いで酢酸で処理し、ペトロロールで粉碎すると、生成物が灰色固体状物として得られた、融点55-57℃; (実測値: C、62.44; H、5.36; N、6.63。C₁₁H₁₁NOS·0.25AcOHについての計算値: C、62.70; H、5.49; N、6.34%); δH [²H₂] -DMSO 7.35 (1H、d、J 6、5-H)、6.96-6.98 (1H、m、3-H)、6.85-6.90 (1H、m、4-H)、6.59 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、6.49 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、4.99 (2H、s、CH₂)、3.12 (2H、v br s、NH₂); m/z (%) 206 (100、M+1⁺)。

4-クロロキナゾリン(0.123 g、0.75 mmol)および2-(4-アミノフェノキシメチル)-チオフェン(0.154 g、0.75 mmol)を手順Bに従いエタノール(15 ml)中で混合し、45分間加熱還流させた。黄色結晶質固体状物を濾過により集め、冷エタノールで洗浄し、真空乾燥すると、生成物が黄色結晶質物質として得られた、融点199-201℃; (実測値: C、60.78; H、4.56; N、11.07。C₁₉H₁₃N₃OS·HCl·0.4H₂Oについての計算値: C、60.52; H、4.46; N、11.15%

); δH [2H_6] -DMSO 11.80 (1H, br s, NH)、9.00 (1H, d, J 8, 8-H)、8.89 (1H, s, 2-H)、7.99-8.13 (2H, m, 5-H, 7-H)、7.83 (1H, t, J 8, 6-H)、7.69 (2H, d, J 9, 2'-H, 6'-H)、7.58 (1H, d, J 6.5, 3''-H)、7.25 (1H, d, J 4.5, 5''-H)、7.12 (2H, d, J 9, 3'-H, 5'-H)、7.03-7.09 (1H, m, 4''-H)、5.38 (2H, s, CH₂); m/z (%) 333 (70, M+1⁺)、236 (9

8)、129 (52)、97 (100); ν_{max} (KBr ディスク) /cm⁻¹ 1612、1564、1508、1373、1240。

実施例 144

6, 7-ジメトキシ-4-[4-(2-チエニルメトキシ)アニリノ]キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン (0.140 g、0.62 mmol) および 2-(4-アミノフェノキシメチル)チオフェン (前述したように製造された) (0.170 g、わずかに76%の純度、0.62 mmol) を手順 B に従いエタノール (15 ml) 中で混合し、1.5 時間加熱還流させた。黄色結晶質固体状物を濾過により集め、冷エタノールで洗浄し、真空乾燥すると、生成物が黄色結晶質物質として得られた、融点 233-235℃; (実測値: C、58.26; H、4.63; N、9.54。C₂₁H₁₉N₃O₃S · HCl · 0.1 H₂O についての計算値: C、58.42; H、4.72; N、9.73%); δH [2H_6] -DMSO 11.39 (1H, br s, NH)、8.78 (1H, d, J 8, 8-H)、8.39 (1H, s, 8-H)、7.85 (2H, d, J 10, 2'-H, 6'-H)、7.59 (1H, d, J 6.5, 3''-H)、7.42 (1H, s, 5-H)、7.25-7.30 (1H, m, 5''-H)、7.18 (2H, d, J 10, 3'-H, 5'-H)、7.07-7.10 (1H, m, 4''-H)、5.39 (2H, s, CH₂)、4.07 および 4.03 (2×3H, 2×s, 2×OCH₃); m/z (%) 394 (100, M+1⁺

）。

実施例 145

4-〔4-(3-チエニルメトキシ)アニリノ〕キナゾリン塩酸塩

4-フルオロニトロベンゼン (28.2 g、0.20 mol)、3-チオフェンメタノール (22.83 g、0.20 mol) およびテトラブチルアンモニウムブロミド (6.45 g、0.029 mol) を攪拌しながら n-ブチルエーテ

ルに添加すると、黄色溶液が得られた。これを 0～5℃ に冷却し、激しく攪拌しながら 50% 水性 NaOH (100 ml、1.25 mol) を 30 分かけて添加し (発熱) 温度を 5℃ 以下に維持した。生ずるさび色懸濁液を室温において 1 時間攪拌し、水蒸気浴上で 1 時間加熱し、次いで一夜放置した。混合物を濾過し、赤色固体状物をヘキサンおよび水で洗浄し、乾燥した。熱メタノールから再結晶化させると、生成物の 2 つのバッチが得られた (合計 18.8 g、0.080 mol、40%)。一部分をシリカのカラムクロマトグラフィー (20% 酢酸エチル/ヘキサンで溶離する) にかけると、3-(4-ニトロフェノキシメチル)チオフェンが薄黄色固体状物として得られた、融点 107–109℃; (実測値: C、56.11; H、3.72; N、5.93。C₁₁H₉NO₃S についての計算値: C、56.16; H、3.86; N、5.95%) ; δH [²H₂] –DM SO 8.25 (2H、d、J 10、3' –H、5' –H)、7.52–7.65 (2H、m、2 –H、5 –H)、7.18–7.27 (3H、m、4 –H、2' –H、6' –H)、5.29 (2H、s、CH₂) ; m/z (%) 235 (3、M⁺)、97 (100)。

3-(4-ニトロフェノキシメチル)チオフェン (0.50 g、2.13 mmol) をエタノール (100 ml) 中に溶解し、PtO₂ (50 mg) で処理し、大気圧において 16 時間水素化した。さらに PtO₂ (25 mg) を添加し、水素化をさらに 20 時間続け、その時間までに tlc は出発物質が残留しないことを示した。触媒をヒフロを通す濾過により除去し、過剰のエタノールで洗浄し、溶液を真空濃縮した。シリカのカラムクロマトグラフィー (50% 酢酸エチル/ヘキサン) にかき、次いでエタノール/水から再結晶化させると、3-(4-

アミノフェノキシメチル) チオフェンが薄褐色固体状物として得られた (0.250 g, 54%) 融点 66–67℃; (実測値: C, 61.29; H, 5.63; N, 6.26。C₁₁H₁₁NO₂S · 0.6 H₂O についての計算値: C, 61.

1

4; H, 5.69; N, 6.48%) ; δ H [²H₆] –DMSO 7.50–7.58 (2H, m, 2-H, 5-H), 7.19 (1H, d, J 6, 4-H), 6.77 (2H, d, J 9, 2'-H, 6'-H), 6.58 (2H, d, J 9, 3'-H, 5'-H), 4.98 (2H, s, CH₂), 4.59 (2H, br s, NH₂) ; m/z (%) 205 (26, M⁺), 108 (100), 97 (92)。

4-クロロキナゾリン (0.150 g, 0.91 mmol) および 3-(4-アミノフェノキシメチル) チオフェン (0.190 g, 0.93 mmol) を手順 B に従いエタノール (15 ml) 中で混合し、45 分間加熱還流させた。黄色結晶質固体状物を濾過により集め、冷エタノールで洗浄したが、t_{lc}により純粋でないように見えた。固体状物をメタノール中に溶解し、トリエチルアミンで処理し (溶液の色は黄色から無色に変化した)、溶液を濃縮すると、無色の固体状物が得られた。シリカのカラムクロマトグラフィー (2:1 酢酸エチル/ヘキサンで溶離した) にかけると、生成物が遊離塩基として得られた、融点 200–202℃; (実測値: C, 67.45; H, 4.49; N, 12.13。C₁₉H₁₅N₃OS · HCl · 0.2 EtOAc についての計算値: C, 67.75; H, 4.77; N, 11.97%) ; δ H [²H₆] –DMSO 9.99 (1H, br s, NH), 8.69–8.77 (2H, m, 8-H, 2-H), 7.97–8.09 (2H, m, 5-H, 7-H), 7.94 (2H, d, J 9, 2'-H, 6'-H), 7.75–7.89 (3H, m, 6-H, 2''-H, 5''-H), 7.43 (1H, d, J 6, 4''-H), 7.29 (2H, d, J 9, 3'-H, 5'-H), 5.35 (2H, s, CH₂) ; m/z (%) 333 (46, M+1⁺), 236 (100), 97 (62)。

この物質の一部分をエタノール中に溶解し、希薄水性 HCl で処理すると、黄

色沈澱が得られ、これを濾過により集め、水で洗浄し、乾燥すると、塩酸塩が黄色固体状物として得られた、融点215-217℃；（実測値：C、60.63；

H、4.23；N、10.80。 $C_{19}H_{15}N_3OS \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ についての計算値：C、60.23；H、4.52；N、11.09%）； δH [2H_6] -DMSO 11.29 (1H、br s、NH)、8.72 (1H、s、2-H)、8.68 (1H、d、J 9、8-H)、7.95 (1H、t、J 9、7-H)、7.80 (1H、d、J 9、5-H)、7.71 (1H、t、J 9、6-H)、7.39-7.52 (4H、m、2'-H、6'-H、2''-H、5''-H)、6.98-7.10 (3H、m、3'-H、5'-H、4''-H)、5.02 (2H、s、CH₂)；m/z (%) 333 (31、M+1⁺)、236 (100)、97 (58)。

実施例146

6, 7-ジメトキシ-4-[4-(3-チエニルメトキシ)アニリノ]キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン (0.142 g、0.63 mmol) および3-(4-アミノフェノキシメチル)チオフェン (前述したように製造した) (0.180 g、0.88 mmol) を手順Bに従いエタノール (10 ml) 中で混合し、30分間加熱還流させた。黄色結晶質固体状物を濾過により集め、冷エタノールで洗浄し、真空乾燥すると、生成物が黄色結晶物質として得られた、融点247-248℃；（実測値：C、58.68；H、4.67；N、9.80。 $C_{21}H_{19}N_3O_3S \cdot HCl$ についての計算値：C、58.68；H、4.42；N、9.78%）； δH [2H_6] -DMSO 11.36 (1H、br s、NH)、8.62 (1H、d、J 8、2-H)、8.32 (1H、s、8-H)、7.50-7.65 (4H、m、2'-H、6'-H、2''-H、5''-H)、7.39 (1H、s、5-H)、7.22 (1H、d、J 6、4''-H)、7.10 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、5.14 (2H、s、CH₂)、3.99および3.97 (2×3H、2×s、2×OCH₃)；m

／z

(%) 393 (29、M⁺)、296 (100)。

実施例 147

4-〔4-(フラン-2-メトキシ)アニリノ〕キナゾリン塩酸塩

4-フルオロニトロベンゼン (Lancaster) (28.2 g、200 mmol)、2-フランメタノール (Aldrich) (19.62 g、200 mmol) およびテトラブチルアンモニウムブロミド (6.45 g、0.020 mol) を順番に n-ブチルエーテル (250 ml) に添加し、0~5℃に冷却した後、激しく攪拌しながら50%水性NaOH (100 ml) をゆっくり添加した。塩基の添加が完結した後、反応混合物を室温において60分間攪拌し、その時間までに非常に密な沈澱が形成した。反応混合物を水蒸気浴上で60分間加熱し、次いで放冷した。粗製の2-(4-ニトロフェノキシメチル)フランを濾過により集め、エタノール (150 ml) から再結晶化させると、クリーム色の針状結晶物が得られた、融点96-97℃；(実測値：C、59.95；H、4.12；N、6.35。C₁₁H₁₁NO₄・0.1 EtOHについての計算値：C、60.11；H、4.32；N、6.26%)； δ H [²H₆] -DMSO 8.19 (2H、d、J 10、3'-H、5'-H)、7.72 (1H、s、5-H)、7.25 (2H、d、J 10、2'-H、6'-H)、6.68 (1H、t、J 2、4-H)、6.49 (1H、d、J 2、3-H)、5.25 (2H、s、CH₂)；m/z (%) 219 (1、M⁺)、81 (100)。

2-(4-ニトロフェノキシメチル)フラン (0.50 g、2.30 mmol) を酢酸エチル (60 ml) 中に溶解し、Pd/C 10% (0.040 g) で処理し、大気圧において、合計140 mlの水素が吸収されるまで、水素化した。tlcは出発物質が残留しないことを示した。触媒をヒフロを通す濾過により除去し、過剰の酢酸エチルで洗浄し、溶液を真空濃縮すると、2-(4-アミノフェノキシメチル)フランが褐色がかった固体状物として得られた。生成物のそれ

上の精製を試みず、それを直ちに使用した；； m/z (%) 189 (53、 M^+)、108 (93)、81 (100)。

4-クロロキナゾリン (0.160 g、0.97 mmol) および 2-(4-アミノフェノキシメチル) フラン (0.183 g、0.97 mmol) を手順 B に従いエタノール (10 ml) 中で 40 分間反応させた。生成物は輝いた黄色固体状物として得られた、融点 185–187℃；(実測値：C、61.14；H、4.78；N、11.30。 $C_{19}H_{15}N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ についての計算値：C、61.37；H、4.88；N、11.30%)； δH [2H_6] -DMSO 11.60 (1H、br s、NH)、8.80–8.95 (2H、m、2-H、8-H)、8.09 (1H、t、J 8、7-H)、7.96 (1H、d、J 9、5-H)、7.86 (1H、t、J 8、6-H)、7.69 (1H、s、5''-H)、7.65 (2H、d、J 10、2'-H、6'-H)、7.13 (2H、d、J 10、3'-H、5'-H)、6.61 (1H、d、J 2、3'-H)、6.47 (1H、t、J 2、4''-H)、5.11 (2H、s、 CH_2)； m/z (%) 317 (28、 M^+)、236 (100)、81 (74)。

実施例 148

6, 7-ジメトキシ-4-[4-(フラン-2-メトキシ) アニリノ] キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン (0.218 g、0.97 mmol) および 2-(4-アミノフェノキシメチル) フラン (前述したように製造した) (0.183 g、0.97 mmol) を手順 B に従いエタノール (10 ml) 中で 30 分間反応させた。生成物は輝いた黄色固体状物結晶として得られた、融点 237–238℃；(実測値：C、60.75；H、4.80；N、10.06。 $C_{21}H_{19}N_3O_4 \cdot HCl$ についての計算値：C、60.95；H、4.84；N、10.16)； δH [2H_6] -DMSO 11.29 (1H、br s、N

H)、8.73 (1H、s、2-H)、8.31 (1H、s、8-H)、7.69 (1H、s、5''-H)、7.51 (2H、d、J 10、2'-H、6'-H

)、7.39 (1H, s, 5-H)、7.13 (2H, d, J 10, 3'-H, 5'-H)、6.51 (1H, d, J 2, 3-H)、6.49 (1H, t, J 2, 4-H)、5.09 (2H, s, CH₂)、4.01および3.99 (2×3H, 2×s, 2×OCH₃) ; m/z (%) 377 (11, M⁺)、81 (24)。
。

実施例 149

4-[4-(フラン-3-メトキシ)アニリノ]キナゾリン塩酸塩

4-フルオロニトロベンゼン (Lancaster) (28.2g, 200mmol)、3-フランメタノール (Aldrich) (19.62g, 200mmol) およびテトラブチルアンモニウムブロミド (6.45g, 20mmol) を順番に n-ブチルエーテル (250ml) に添加した。溶液を 0~5℃ に冷却し、激しく攪拌しながら 50% 水性水酸化ナトリウム (100ml) をゆっくり添加した。塩基の添加が完結し、室温において 60 分間攪拌した後、反応混合物を水蒸気浴上で 60 分間加熱し、次いで 4℃ において一夜放置した。3-(ニトロフェノキシメチル)フランを濾過により集め、エタノールから再結晶化させ、真空乾燥すると、クリーム色の針状結晶物が得られた、融点 82-83℃ ; (実測値 : C, 59.80 ; H, 4.10 ; N, 6.28。C₁₁H₉NO₄ · 0.1 H₂O についての計算値 : C, 59.78 ; H, 4.20 ; N, 6.34) ; δ H [²H₆] -DMSO 8.20 (2H, d, J 10, 3'-H, 5'-H)、7.82 (1H, s, 5-H)、7.68 (1H, s, 2-H)、7.22 (2H, d, J 10, 2'-H, 6'-H)、6.59 (1H, s, 4-H)、5.15 (2H, s, CH₂) ; m/z (%) 219 (20, M⁺)、81 (100)。
。

3-(ニトロフェノキシメチル)フラン (1.00g, 4.6mmol) を酢酸エチル (100ml) 中に溶解し、Pd/C 10% (0.080g) で処理し、大気圧において 45 分間水素化した。t l c は出発物質が完全に消費されたことを示し、触媒をヒフロを通す濾過により除去し、過剰の酢酸エチルで洗浄した。溶媒を真空蒸発させると、ゴム状物が得られた。70% 水性酢酸 (10ml)

を添加し、次いで真空蒸発させると、3-(アミノフェノキシメチル)フランが灰色がかった固体状物として得られた、融点54-56℃；(実測値：C、64.84；H、6.01；N、6.71。 $C_{11}H_{11}NO_2 \cdot 0.8H_2O$ についての計算値：C、64.90；H、6.19；N、6.88)； $\delta H [^2H_6] - DM SO$ 7.67および7.60 (2×1H、2×s、2-H、5-H)、6.69 (2H、d、J 10、2'-H、6'-H)、6.40-6.57 (3H、m、4-H、3'-H、5'-H)、4.28 (2H、s、CH₂)；m/z (%) 189 (23、M⁺)、108 (100)、81 (98)、53 (96)。

4-クロロキナゾリン (0.160 g、0.97 mmol) および3-(アミノフェノキシメチル)フラン (0.183 g、0.97 mmol) を手順Bに従いエタノール (10 ml) 中で45分間反応させた。生成物は輝いた黄色結晶質固体状物として得られた、融点216-217℃；(実測値：C、63.74；H、4.47；N、11.72。 $C_{19}H_{15}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.2H_2O$ についての計算値：C、63.85；H、4.62；N、11.76)；11.54 (1H、br s、NH)、8.92 (1H、d、J 9、8-H)、8.88 (1H、s、2-H)、8.09 (1H、t、J 8、7-H)、7.99 (1H、d、J 8、5-H)、7.78-7.90 (2H、m、6-H、5''-H)、7.60-7.69 (3H、m、2'-H、6'-H、2''-H)、7.12 (2H、d、J 10、3'-H、5'-H)、6.58 (1H、s、4''-H)、5.12 (2H、s、CH₂)；m/z (%) 317 (84、M⁺)、236 (100)。

実施例150

6, 7-ジメトキシ-4-[4-(フラン-3-メトキシ)アニリノ]キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン (0.218 g、0.97 mmol) および3-(4-アミノフェノキシメチル)フラン (0.183 g、0.97 mmol) を手順Bに従いエタノール (10 ml) 中で30分間反応させた。生成物は黄色結晶として得られた、融点233-235℃；(実測値：C、60

. 07; H, 4.86; N, 10.18。C₂₁H₁₉N₃O₄ · HCl · 0.25 H₂Oについての計算値: C, 60.29; H, 4.94; N, 10.04); 1.25 (1H, br s, NH)、8.70 (1H, s, 2-H)、8.32 (1H, s, 8-H)、7.80 (1H, s, 5"-H)、7.68 (1H, s, 2"-H)、7.59 (2H, d, J 9, 2'-H, 6'-H)、7.38 (1H, s, 5-H)、7.09 (2H, d, J 9, 3'-H, 5'-H)、6.59 (1H, s, 4-H)、5.01 (2H, s, CH₂)、4.01および3.99 (2×3H, 2×s, 2×OCH₃) ; m/z (%) 377 (56, M⁺)、296 (100)。

実施例151

(S)-4-{4-[(2-オキソ-4-オキサゾリニル)メチル]アニリノ}キナゾリン塩酸塩

4-クロロキナゾリン (0.164 g, 1.00 mmol) および (S)-4-(4-アミノベンジル)-1,3-オキサゾリン-2-オン (PCT国際特許WO91 18,897号に従い製造した) (0.166 g, 1.0 mmol) を手順Bに従いエタノール (20 ml) 中で1.5時間反応させた。このようにして得られた黄色固体状物は生成物であった (0.231 g, 65%)。一部分をエタノールから再結晶化させると、黄色結晶質固体状物が得られた、融点21

7℃ (分解) ; (実測値: C, 60.59; H, 4.84; N, 15.54。C₁₈H₁₆N₄O₂ · HClについての計算値: C, 60.59; H, 4.80; N, 15.71%) ; ¹H [2H₂] -DMSO 11.77 (1H, br s, NH)、9.01 (1H, d, J 9, 8-H)、8.90 (1H, s, 2-H)、8.10 (1H, t, J 8, 7-H)、8.01 (1H, d, J 8, 5-H)、7.86 (1H, t, J 8, 6-H)、7.79 (1H, s, CONH)、7.69 (2H, d, J 9, 2'-H, 6'-H)、7.38 (2H, d, J 9, 3'-H, 5'-H)、4.34 (1H, t, J 8, 4"-CH)、4.08-4.17 (1H, m, 5"-H)、4.05 (1H, dd, J 9, 7.5, 5"-H)、2.75-2.93 (2H, m, C₆H₄CH₂) ; m/z (%) 320 (1

8、 M^+)、234 (100)、106 (48) ; ν_{\max} (KBr ディスク)
 cm^{-1} 1758、1634、1616、1564、1439、1377。

実施例 152

(S) - 6, 7-ジメトキシ-4- [4- [(2-オキソ-4-オキサゾリニル)
) メチル] アニリノ] キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン (0.224 g、1 mmol) および (S) - 4- (4-アミノベンジル) - 1, 3-オキサゾリン-2-オン (PCT国際特許WO91 18, 897号に従い製造した) (0.179 g、1 mmol) を手順Bに従いエタノール (10 ml) 中で45分間反応させた。生成物は薄黄色固体状物として得られ、これは211℃において分解した。(実測値: C、55.43; H、5.05; N、12.78。C₂₀H₂₀N₄O₄ · HCl · 0.8 H₂O についての計算値: C、55.70; H、5.28; N、12.99) ; δ H [¹H_s] -DMSO 11.37 (1H、br s、NH)、8.89 (1H、s、2-H)、8.44 (1H、s、8-H)、7.89 (1H、s、CONH)、7.75 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.40 -7.50 (3H、m、5-H、3'-H、5'-H)、4.41 (1H、t、J 9、4"-CH)、4.05-4.28 (8H、m、2×OCH₃、5"-H₂)、2.89-3.02 (2H、m、C₆H₄CH₂) ; m/z (%) 380 (18、 M^+)、294 (100)、106 (34)。

実施例 153

(R/S) - 4- [4- [(3-メチル-2-オキソ-4-オキサゾリニル) メチル] アニリノ] キナゾリン塩酸塩

4-クロロキナゾリン (0.165 g、1 mmol) および 3-メチル-4- (4-アミノベンジル) - 2-オキサゾリノオン (PCT国際特許WO91 18, 897号に従い製造した) (0.206 g、1 mmol) を手順Bに従いエタノール (10 ml) 中で45分間反応させた。生成物は輝いた黄色固体状物として得られた、融点236-238℃。(実測値: C、61.30; H、5.10; N、14.88。C₁₉H₁₈N₄O₂ · HCl についての計算値: C、61.5

5; H, 5.13; N, 15.11); δH [2H_6] -DMSO 11.75 (1H, br s, NH), 8.97 (1H, d, J 9, 8-H), 8.92 (1H, s, 2-H), 8.10 (1H, t, J 8, 7-H), 8.01 (1H, d, J 9, 5-H), 7.85 (1H, t, J 8, 6-H), 7.69 (2H, d, J 9, 2'-H, 6'-H), 7.39 (2H, d, J 9, 3'-H, 5'-H), 4.25 (1H, t, J 8, 4''-H), 3.93-4.10 (2H, m, 5''-H₂), 3.09 (1H, dd, J 12.5, 6., 1つのC₆H₄CH₂), 2.78-2.88 (4H, m, NCH₃, 1つのC₆H₄CH₂); m/z (%) 334 (34, M⁺), 234 (100)。

実施例154

(R/S)-6,7-ジメトキシ-4-[4-[(3-メチル-2-オキソ-4-オキサゾリニル)メチル]アニリノ]キナゾリン塩酸塩

6,7-ジメトキシ-4-クロロキナゾリン (0.112 g, 0.5 mmol) および 3-メチル-4-(4-アミノベンジル)-2-オキサゾリノオン (PCT国際特許WO91 18,897号に従い製造した) (0.130, 0.5 mmol) を手順Bに従いエタノール (10 ml) 中で45分間反応させた。生成物は薄クリーム色固体状物として得られた、融点243-245℃。(実測値: C, 58.71; H, 5.34; N, 12.95。C₂₁H₂₂N₄O₄·HCl についての計算値: C, 58.54; H, 5.34; N, 13.01); δH [2H_6] -DMSO 11.29 (1H, s, NH), 8.79 (1H, s, 2-H), 8.30 (1H, s, 8-H), 7.67 (2H, d, J 9, 2'-H, 6'-H), 7.31-7.40 (3H, m, 5-H, 3'-H, 5'-H), 4.24 (1H, t, J 8, 4''-CH), 3.96-4.12 (8H, m, 2×OCH₃, 5''-H₂), 3.09 (1H, dd, J 12.5, 6., 1つのC₆H₄CH₂), 2.78-2.89 (4H, m, NCH₃, 1つのC₆H₄CH₂); m/z (%) 334 (59, M⁺), 294 (100), 106 (84)。

実施例155

4-[4-[(2-チアゾリル)アミノスルホニル]アミノキナゾリン塩酸塩

4-クロロキナゾリン (0.164 g、1 mmol) および N^1 -(2-チアゾリル) スルファニルアミド (Aldrich) (0.255 g、1 mmol) を手順Bに従いエタノール (10 ml) 中で混合し、40分間加熱還流させた。生成物は輝いた黄色固体状物として得られた、融点261-263℃。(実測値: C、48.48; H、3.36; N、16.42。C₁₇H₁₃N₅O₂S₂·HCl についての計算値: C、48.60; H、3.34; N、16.68); δ H [¹H₆] -DMSO 12.75 (1H、br s、SO₂NH)、11.63 (1H、br s、NH)、8.88-8.98 (2H、m、2-H、8-H)、8.10 (1H、t、J 8、7-H)、7.82-8.04 (6H、m、5-H、

2'-H、3'-H、5'-H、6'-H)、7.24および6.85 (2×1H、2×d、J 5.5、4"-H、5"-H); m/z (%) 383 (23、M⁺)、319 (68)、220 (90)、92 (68)、44 (100)。

実施例 156

6, 7-ジメトキシ-4-[4-[(2-チアゾリル) アミノスルホニル] アミノキナゾリン塩酸塩

4-クロロキ-6, 7-ジメトキシナゾリン (0.224 g、1 mmol) および N^1 -(2-チアゾリル) スルファニルアミド (Aldrich) (0.255 g、1 mmol) を手順Bに従いエタノール (10 ml) 中で40分間反応させた。生成物は輝いた薄黄色固体状物として得られた、融点263-265℃。(実測値: C、47.26; H、3.73; N、14.40。C₁₇H₁₇N₅O₄S₂·HCl についての計算値: C、47.52; H、3.75; N、14.59); δ H [¹H₆] -DMSO 12.72 (1H、v br s、SO₂NH)、11.40 (1H、br s、NH)、8.82 (1H、s、2-H)、8.35 (1H、s、8-H)、7.83-7.98 (4H、m、2'-H、3'-H、5'-H、6'-H)、7.39 (1H、s、5-H)、7.24および6.84 (2×1H、2×d、J 5.5、4"-H、5"-H)、4.03および4.00 (2×3H、2×s、2×OCH₃); m/z (%) 443 (24、

M^+)、379 (50)、280 (100)。

実施例157

4-[4-(1, 2, 3-チアジアゾル-4-イル)アニリノ]キナゾリン塩酸塩

4-クロロキナゾリン (0.164 g、1mmol) および4-(4-アミノフェニル)-1, 2, 3-チアジゾール (Maybridge) (0.177 g、1mmol) を手順Bに従いエタノール (10ml) 中で45分間反応させた。

生成物は輝いた黄色固体状物として得られ、これは242℃において分解した。

(実測値：C、56.27；H、3.57；N、20.40。 $C_{16}H_{11}N_5S \cdot HCl$ についての計算値：C、56.23；H、3.51；N、20.50)； δH [2H_6] -DMSO 11.65 (1H、br s、NH)、9.65 (1H、s、5"-H)、8.90-8.99 (2H、m、2-H、8-H)、8.25 (2H、d、J10、3'-H、5'-H)、8.09 (1H、t、J8、7-H)、7.93-8.02 (3H、m、5-H、2'-H、6'-H)、7.88 (1H、t、J8、6-H)、；m/z (%) 305 (24、 M^+)、276 (100)。

実施例158

6, 7-ジメトキシ-4-[4-(1, 2, 3-チアジアゾル-4-イル)アニリノ]キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン (0.244 g、1mmol) および4-(4-アミノフェニル)-1, 2, 3-チアジゾール (Maybridge) (0.177 g、1mmol) を手順Bに従いエタノール (10ml) 中で40分間反応させた。生成物は淡黄色固体状物として得られ、これは350℃において分解した。(実測値：C、53.37；H、3.99；N、17.31。 $C_{16}H_{11}N_5O_2S \cdot HCl$ についての計算値：C、53.77；H、3.98；N、17.43)； δH [2H_6] -DMSO 11.43 (1H、br s、NH)、9.60 (1H、s、5"-H)、8.82 (1H、s、2-H)、8

. 39 (1H, s, 8-H)、8.22 (2H, d, J9, 3'-H, 5'-H)、7.95 (2H, d, J9, 2'-H, 6'-H)、7.38 (1H, s, 5-H)、4.02および3.99 (2×3H, 2×s, 2×OCH₃) ; m/z (%) 365 (21, M⁺)、336 (100)。

実施例159

4-(4-シクロヘキシル)アニリノキナゾリン塩酸塩

4-クロロキナゾリン (0.164 g, 1 mmol) および4-シクロヘキシルアニリン (Aldrich) (0.175 g, 1 mmol) を手順Bに従いエタノール (10 ml) 中で45分間反応させた。生成物は白色固体状物として得られた、融点273-275℃。(実測値: C、70.51; H、6.64; N、12.17。C₂₀H₂₁N₃·HClについての計算値: C、70.70; H、6.48; N、12.37); δH [²H₆] -DMSO 11.55 (1H, br s, NH)、8.87-8.92 (2H, m, 2-H, 8-H)、8.13 (1H, t, J8, 7-H)、7.98 (1H, d, J9, 5-H)、7.86 (1H, t, J8, 6-H)、7.63 (2H, d, J9, 2'-H, 6'-H)、7.34 (2H, d, J9, 3'-H, 5'-H)、2.49-2.61 (1H, m, 1''-H)、1.63-1.90 (5H, m) および1.19-1.52 (5H, m) (シクロヘキシルCH₂基); m/z (%) 302 (100)。

実施例160

4-(4-シクロヘキシル)アニリノ-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.224 g, 1 mmol) および4-シクロヘキシルアニリン (Aldrich) (0.175 g, 1 mmol) を手順Bに従いエタノール (10 ml) 中で45分間反応させた。生成物はクリーム色固体状物として得られた、融点264-265℃。(実測値: C、65.76; H、6.57; N、10.43。C₂₂H₂₃N₃O₂·HCl·0.01 EtOHについての計算値: C、66.06; H、6.56; N、10.49); δH [²H₆] -DMSO 10.89 (1H, br s, NH)、8.72 (1H, s, 2-H)、8.12 (1H, s, 8-H)、7.58 (2H, d, J

9、2' -H、6' -H)、7. 32 (2H、d、J 9、3' -H、5' -H)、7.

2.9 (1H、s、5-H)、3.99 (6H、s、 $2 \times \text{OCH}_3$)、2.50 - 2.60 (1H、m、1'' -H)、1.68 - 1.88 (5H、m) および 1.10 - 1.55 (5H、m) (シクロヘキシル CH_2 基); m/z (%) 362 (100)。

実施例 161

4 - [4 - (シクロヘキシルメトキシ) アニリノ] キナゾリン塩酸塩

4 - ニトロフェノール (4.17 g、30 mmol) を、窒素雰囲気下に乾燥 DMF 中の水素化ナトリウム (0.80 g、33 mmol) の懸濁液に少しずつ添加した。水素の発生が止んだとき、透明な黄色溶液をシクロヘキシルメチルプロミド (5.31 g、31 mmol) で処理し、混合物を 65 - 70℃ において 28 時間攪拌した。これを濾過により集め、水およびペンタンで洗浄し、乾燥すると、4 - (シクロヘキシルメトキシ) ニトロベンゼンが得られた、融点 4.16 g、59%) 融点 77 - 78℃; (実測値: C、65.94; H、7.383; N、5.95。C₁₃H₁₇NO₃ についての計算値: C、66.38; H、7.23; N、5.96%)。

4 - (シクロヘキシルメトキシ) ニトロベンゼン (0.879 g、3.74 mmol) を、少しずつかつヒドラジン水和物 (0.567 g、11.25 mmol) と交互に、メタノール (3 × 10 ml) で前もって洗浄したラネーニッケル (約 0.50 g) のメタノール (15 ml) 中の懸濁液に添加し、反応温度を 35℃ 以下に維持した。窒素の発生が止むまで (10 分)、攪拌を続け、次いで 40℃ において 10 分間攪拌して、過剰のヒドラジン水和物を破壊した。触媒を濾過により除去し、過剰のメタノールで洗浄し、溶液を真空濃縮すると、4 - (シクロヘキシルメトキシ) アニリンが得られ、これを tlc により清浄にし、それ以上精製または特性決定しなかった。

4 - クロロキナゾリン (0.165 g、1.00 mmol) および 4 - (シク

ロヘキシルメトキシ) アニリン (製造した物質の1/3、約1.25 mmol) を手順Bに従い2-プロパノール (5 ml) 中で混合し、3.5時間加熱還流させた。沈澱を濾過により集め、冷2-プロパノール/エタノール (1:1) およびエーテルで洗浄し、真空乾燥すると、生成物が黄色固体状物として得られた (0.322 g、87%) 融点255-257℃; (実測値: C、68.02; H、6.59; N、11.19。C₂₁H₂₃N₃O·HCl についての計算値: C、68.20; H、6.49; N、11.36%) ; δ H [²H₆] -DMSO 11.64 (1H、br s、NH)、8.93 (1H、d、J 9、8-H)、8.85 (1H、s、2-H)、8.07 (1H、t、J 8、7-H)、7.98 (1H、d、J 8、5-H)、7.82 (1H、t、J 8、6-H)、7.62 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.04 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、3.82 (2H、d、J 7、CH₂)、1.58-1.89 (6H、m) および0.94-1.35 (5H、m) (シクロヘキシル)。

実施例 162

4-[4-(シクロヘキシルメトキシ) アニリノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.225 g、1.00 mmol) および4-(シクロヘキシルメトキシ) アニリン (製造した物質の1/3、約1.25 mmol) (前述したように製造した) を手順Bに従い2-プロパノール (5 ml) 中で混合し、約4.5時間加熱還流させた。沈澱を濾過により集め、冷2-プロパノール/エタノール (1:1) およびエーテルで洗浄し、真空乾燥すると、生成物が薄クリーム色固体状物として得られた (0.388 g、88%) 融点246-247℃; (実測値: C、62.98; H、6.54; N、9.58。C₂₃H₂₇N₃O₃·HCl·0.5H₂O についての計算値: C、62.94; H、6.61; N、9.57%) ; δ H [²H₆] -DMSO 10.98

(1H、br s、NH)、8.71 (1H、d、J 8、2-H)、8.21 (1H、s、8-H)、7.58 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7.

3.2 (1H, s, 5-H)、7.03 (2H, d, J 9, 3'-H, 5'-H)、3.99 および 3.98 (2×3H, 2×s, 2×OCH₃)、3.85 (2H, d, J 7, CH₂)、1.61-1.92 (6H, m) および 0.99-1.39 (5H, m) (シクロヘキシル) ; m/z (%) 393 (78, M⁺)、296 (100)。

実施例 163

4-[3-(2-メチル-4-ピリミジニル)アニリノ]キナゾリン塩酸塩

4-クロロキナゾリン (0.165 g, 1.0 mmol) および 4-(3-アミノフェニル)-2-メチルピリミジン (Maybridge Chemicals) (0.185 g, 1.0 mmol) を、手順 B に従い 2-プロパノール (5 ml) 中で 45 分間反応させた。このようにして生成物はクリーム色粉末状物として得られた (0.343 g; 98%) 融点 257-259℃ (分解) ; (実測値: C, 64.45; H, 4.62; N, 19.68。C₁₉H₁₃N₃·HCl·0.25 H₂O についての計算値: C, 64.40; H, 4.66; N, 19.77) ; tlc (10% メタノール/酢酸エチル) R_f 0.34 ; δ¹H [2H₂O]-DMSO 11.34 (1H, br s, NH)、9.02 (1H, d, J 9, 8-H)、8.96 (1H, s, 2-H)、8.80 (1H, d, J 7, 6"-H)、8.52 (1H, s, 2'-H)、7.60-8.18 (7H, m, 5-H, 6-H, 7-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 5"-H)、2.70 (3H, s, 2'-CH₃) ; m/z (%) 313 (56, M⁺)、312 (100, M-1)。

実施例 164

4-[4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)メトキシ]キナゾリン塩酸塩

窒素雰囲気下に乾燥ジメチルホルムアミド (100 ml) 中の水素化ナトリウム (1.06 g; 44 mmol) の懸濁液を 4-ニトロフェノール (4.92 g; 35 mmol) で少しずつ処理し、水素の発生が止むまで、混合物を撹拌した。次いで 2-ブロモメチル-1,3-ジオキソラン (6.68 g; 40 mmol) およびヨウ化カリウム (3 g) を添加し、混合物を 95℃ において 28 時間撹

拌した。30℃に冷却した後、反応混合物を攪拌した砕いた氷／水（30.0 g）上に注ぎ、この時薄クリーム色固体状物が沈殿した。固体状物を濾過により集め、濾液が中性になるまで、水で洗浄し、固体状物を真空乾燥すると、4-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）メトキシニトロベンゼンが得られた（4.61 g、59%）融点117-118℃；（実測値：C、53.30；H、4.91；N、6.21。C₁₀H₁₁NO₃についての計算値：C、53.33；H、4.89；N、6.22）；t l c（酢酸エチル）R f 0.58。

4-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）メトキシニトロベンゼン（1.13 g；5.0 mmol）を、手順Hに従いヒドラジン水和物（0.756 g；15.0 mmol）で還元した。4-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）メトキシアニリン（0.975 g、100%）が無色油状物として得られた、t l c（酢酸エチル）R f 0.42。

4-クロロキナゾリン（0.165 g、1.0 mmol）および4-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）メトキシアニリン（0.243 g、1.25 mmol）を、手順Bに従い2-プロパノール（5 ml）中で60分間反応させた。このようにして生成物は黄色針状結晶物として得られた（0.319 g、89%）融点241-243℃（泡立つ）；（実測値：C、59.97；H、5.14；N、11.52。C₁₅H₁₇N₃O₃・HClについての計算値：C、60.08；H、5.00；N、11.68）；t l c（酢酸エチル）R f 0.27； δ H [²H₆] -DMSO 11.57（1H、br s、NH）、8.78（1H、

d、J 7、8-H）、8.70（1H、s、2-H）、7.64-8.02（3H、m、5-H、6-H、7-H）、7.51（2H、d、J 9、2'-H、6'-H）、6.89（2H、d、J 9、3'-H、5'-H）、5.10（1H、m、2''-H）、4.93（2H、m、4'-OCH₂）、3.66-3.88（4H、m、2×OCH₂）；m/z（%）323（100、M⁺）、250（92）。

実施例 165

4-〔4-（1, 3-ジオキソラン-2-イル）メトキシ〕-6, 7-ジメトキ

シキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジメトキシシキナゾリン (0. 225 g、1. 0 mmol) および 4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル) メトキシアニリン (0. 243 g、1. 25 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (5 ml) 中で75分間反応させた。このようにして生成物はクリーム色固体状物として得られた (0. 407 g、97%) 融点248-249℃ (泡立つ) ; (実測値: C、57. 14; H、5. 29; N、9. 99。C₂₀H₂₁N₃O₅ · HCl についての計算値: C、57. 21; H、5. 24; N、10. 01) ; tlc (酢酸エチル) Rf 0. 13; δ H [²H₆] -DMSO 11. 40 (1H、br s、NH)、8. 75 (1H、s、2-H)、8. 39 (1H、s、8-H)、7. 62 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7. 40 (1H、s、5-H)、7. 08 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、5. 21-5. 28 (1H、m、2''-H)、3. 84-4. 12 (12H、m、3×CH₂、2×OCH₃) ; m/z (%) 383 (100、M⁺)、310 (92)。

実施例 1666-ブロモ-4-[4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル) メトキシ] キナゾリン塩酸塩

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン (0. 244 g、1. 0 mmol) および 4-(1, 3-ジオキソラン-2-イル) メトキシアニリン (0. 243 g、1. 25 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (5 ml) 中で60分間反応させた。このようにして生成物は輝いた黄色針状結晶物として得られた (0. 383 g、87%) 融点252-254℃; (実測値: C、49. 05; H、3. 81; N、9. 43。C₁₈H₁₆BrN₃O₃ · HCl についての計算値: C、49. 25; H、3. 87; N、9. 57) ; tlc (酢酸エチル) Rf 0. 38; δ H [²H₆] -DMSO 11. 44 (1H、br s、NH)、9. 20 (1H、s、5-H)、8. 89 (1H、s、2-H)、8. 24 (1H、m、7-H)、7. 94 (1H、m、8-H)、7. 16 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7. 08 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、5. 21 (

1 H、m、2" -H)、3. 81-4. 10 (6 H、m、3×CH₂) ; m/z
(%) 401、403 (62、M⁺)、330、328 (48)。

実施例 167

4-[4-(1-モルホリル) アニリノ] キナゾリン塩酸塩

4-クロロキナゾリン (0. 165 g、1. 0 mmol) および N-(4-アミノフェニル) モルホリン (Maybridge Chemicals) (0. 178 g、1. 0 mmol) を、手順 B に従い 2-プロパノール中で 60 分間反応させた。このようにして生成物は黄色固体状物として得られた (0. 340 g、98%) 融点 229-230℃; (実測値: C、59. 87; H、5. 81; N、15. 25。C₁₈H₁₈N₄O·HCl·H₂O についての計算値: C、59. 91; H、5. 82; N、15. 53); tlc (10%メタノール/酢酸エチル) R_f 0. 39; δH [²H₆] -DMSO 11. 58 (1H、br s、NH)、8. 90 (1H、d、J 9、8-H)、8. 85 (1H、s、2-H)、8. 05-8. 14 (1H、m、7-H)、7. 99 (1H、d、J 9、5-H)、7. 86 (1H、t、J 7、6-H)、7. 60 (2H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7. 06 (2H、d、J 9、3'-H、5'-H)、3. 72-3. 82 (4H、m、2×CH₂)、3. 13-3. 20 (4H、m、2×CH₂) ; m/z (%) 306 (100、M⁺)、247 (98)、219 (26)。

実施例 168

4-[4-(1-ピペリジニル) アニリノ] キナゾリン塩酸塩

4-クロロキナゾリン (0. 165 g、1. 0 mmol) および N-(4-アミノフェニル) ピペリジン (Maybridge Chemicals) (0. 176 g、1. 0 mmol) を、手順 B に従い 2-プロパノール (5 ml) 中で 75 分間反応させた。このようにして生成物は黄色固体状物として得られた (0. 218 g、64%) 融点 228-230℃; (実測値: C、66. 21; H、6. 07; N、16. 21。C₁₉H₂₀N₄·HCl·0. 25 H₂O についての計算値: C、66. 09; H、6. 23; N、16. 23); tlc (10%メタ

ノール／酢酸エチル) R f 0. 46; δ H [2 H₆] -DMSO 11. 30 (1 H、b r s、NH)、8. 83 (1 H、d、J 9、8-H)、8. 80 (1 H、s、2-H)、7. 55-8. 10 (5 H、m、5-H、6-H、7-H、2'-H、6'-H)、7. 09-7. 22 (2 H、m、3'-H、5'-H)、3. 20-3. 31 (4 H、m、2''-H₂、6''-H₂)、1. 56-1. 76 (6 H、m、3''-H₂、4''-H₂、5''-H₂); m/z (%) 304 (98、M⁺)、303 (100、M⁺)、247 (76)。

実施例 169

4-[4-(1, 3-ジオキササン-2-イルエトキシ) アニリノ] キナゾリンキナゾリン

窒素雰囲気下に乾燥ジメチルホルムアミド (100 ml) 中の水素化ナトリウム (1. 06 g; 44 mmol) の懸濁液を 4-ニトロフェノール (4. 92 g;

35 mmol) で少しずつ処理し、水素の発生が止むまで、混合物を攪拌した。次いで 2-(2-ブロモメチル)-1, 3-ジオキササン (7. 8 g; 40 mmol) およびヨウ化カリウム (2 g) を添加し、混合物を 85℃において 16 時間攪拌し、25℃に冷却し、攪拌した砕いた氷／水 (200 g) 上に注ぎ、この時薄クリーム色固体状物が沈澱した。固体状物を濾過により集め、冷水で洗浄し、乾燥すると、4-[2-(1, 3-ジオキササン-2-イル) エトキシ] ニトロベンゼンが薄クリーム色粉末状物として得られた (7. 22 g、82%) 融点 89-90℃; (実測値: C、57. 00; H、6. 07; N、5. 56。C₁₂H₁₃NO₅ についての計算値: C、56. 91; H、5. 92; N、5. 53); t l c (酢酸エチル) R f 0. 56。

4-[2-(1, 3-ジオキササン-2-イル) エトキシ] ニトロベンゼン (1. 52 g; 6. 0 mmol) を、手順 H に従いヒドラジン水和物 (0. 900 g; 18. 0 mmol) で還元した。4-[2-(1, 3-ジオキササン-2-イル) エトキシ] ニトロベンゼン (1. 34 g、100%) が無色板状物質として得られた、融点 78-80℃; t l c (酢酸エチル) R f 0. 42。

4-クロロキナゾリン (0.165 g, 1.0 mmol) および 4-[2-(1,3-ジオキササン-2-イル)エトキシ]ニトロベンゼン (0.279; 1.25 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (5 ml) 中で45分間反応させた。このようにして生成物は黄色板状物質として得られた (0.361 g, 93%) 融点 209-211°C (泡立つ) ; (実測値: C, 61.98; H, 5.72; N, 10.82。C₂₀H₂₁N₃O₃ · HCl についての計算値: C, 61.93; H, 5.68; N, 10.82) ; tlc (酢酸エチル) Rf 0.33 ; δ H [²H₆] -DMSO 11.62 (1H, br s, NH)、8.91 (1H, d, J 8, 8-H)、8.85 (1H, s, 2-H)、8.04-8.13 (1H, m, 7-H)、7.98 (1H, d, J 8, 5-H)、7.84 (1H,

t, J 8, 6-H)、7.62 (2H, d, J 9, 2'-H, 6'-H)、7.04 (2H, J 9, 3'-H, 5'-H)、4.71-4.79 (1H, m, 2'-H)、3.98-4.12 (4H, m, 4'-H₂, 6''-H₂)、3.75 (2H, t, J 11, 1''-H₂)、1.81-2.04 (3H, m, 2''-H, 5''-H₂)、1.38 (1H, d, J 10, 2''-H) ; m/z (%) 351 (100, M⁺)、236 (100)。

実施例 170

6,7-ジメトキシ-4-[4-(1,3-ジオキササン-2-イルエトキシ)アニリノ]キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.135 g, 0.6 mmol) および 4-[2-(1,3-ジオキササン-2-イル)エトキシ]アニリン (0.167 g, 0.75 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (3 ml) 中で75分間反応させた。このようにして生成物は輝いた黄色固体状物として得られた (0.263 g, 98%) 融点 246-247°C (泡立つ) ; (実測値: C, 58.37; H, 6.10; N, 8.91。C₂₂H₂₅N₃O₅ · HCl · 0.25 H₂O についての計算値: C, 58.40; H, 5.97; N, 9.29) ; tlc (酢酸エチル) Rf 0.16 ; δ H [²H₆] -DMSO 11.14 (

1 H、b r s、NH)、8. 78 (1 H、s、2-H)、8. 31 (1 H、s、8-H)、7. 60 (2 H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7. 39 (1 H、s、5-H)、7. 05 (2 H、d、J 9、3'-H、5'-H)、4. 79 (1 H、m、2'" -H)、3. 99-4. 16 (4 H、m、4'" -H₂、6'" -H₂)、4. 03および4. 00 (2×3 H、2×s、2×OCH₃)、3. 71-3. 83 (2 H、m、1" -H₂)、1. 86-2. 03 (3 H、m、2" -H、5" -H₂)、1. 48 (1 H、d、J 10、2" -H) ; m/z (%) 411 (100、M⁺)、296 (100)。

実施例 171

6-ブロモ-4'-[4-(1, 3-ジオキサン-2-イルエトキシ) アニリノ]
キナゾリン塩酸塩

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン (0. 146 g、0. 6 mmol) および 4-[2-(1, 3-ジオキサン-2-イル) エトキシ] アニリン (0. 167 g、0. 75 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (3 ml) 中で60分間反応させた。このようにして生成物は輝いた黄色針状結晶物として得られた (0. 243 g、8. 9%) 融点211-213℃ ; (実測値 : C、51. 37 ; H、4. 65 ; N、8. 85。C₂₀H₂₀BrN₃O₃ · HCl についての計算値 : C、51. 44 ; H、4. 50 ; N、9. 00) ; tlc (酢酸エチル) Rf 0. 43 ; δ H [²H₆] -DMSO 11. 31 (1 H、b r s、NH)、9. 18 (1 H、s、5-H)、8. 85 (1 H、s、2-H)、8. 20 (1 H、d、J 9、7-H)、7. 90 (1 H、d、J 9、8-H)、7. 56 (2 H、d、J 9、2'-H、6'-H)、7. 05 (2 H、d、J 9、3'-H、5'-H)、4. 75 (1 H、m、2'" -H)、3. 95-4. 10 (4 H、m、4'" -H₂、6'" -H₂)、3. 67-3. 81 (2 H、m、1" -H₂)、1. 85-2. 07 (3 H、m、2" -H、5" -H₂)、1. 40 (1 H、d、J 10、2" -H) ; m/z (%) 431、429 (100、M⁺)、316 (93)。

実施例 172

4-[4-(2-ブロモベンジルオキシ)-3-クロロアニリノ]キナゾリン塩
酸塩

2-クロロ-4-ニトロフェノール (Lancaster) (3.50 g; 20.0 mmol)、水素化ナトリウム (0.530 g; 22 mmol)、ヨウ化カリウム (1 g) および2-ブロモベンジルクロライド (Fairfield

Chemicals) (4.53 g, 22 mmol) を手順Fに従い45℃においてジメチルホルムアミド (50 ml) 中で数時間反応させた。このようにして4-(2-ブロモベンジルオキシ)-3-クロロニトロベンゼンが薄クリーム色粉末状物として得られた (6.69 g, 98%) 融点135-136℃; (実測値: C、44.21; H、2.58; N、3.76。C₁₃H₉BrClNO₃·0.5 H₂Oについての計算値: C、44.38; H、2.84; N、3.98); tlc (酢酸エチル) Rf 0.75。

4-(2-ブロモベンジルオキシ)-3-クロロニトロベンゼン (1.48 g; 4.25 mmol) を、手順Hに従いヒドラジン水和物 (0.638 g; 12.75 mmol) で還元した。4-(2-ブロモベンジルオキシ)-3-クロロアニリン (1.33 g, 100%) が無色のプリズム状物質として得られた、融点84-85℃; (実測値: C、49.61; H、3.66; N、4.21。C₁₃H₁₁BrClNOについての計算値: C、49.92; H、3.52; N、4.48); tlc (酢酸エチル) Rf 0.63。

4-クロロキナゾリン (0.164 g; 1.0 mmol) および4-(2-ブロモベンジルオキシ)-3-クロロアニリン (0.390 g, 1.25 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (7 ml) 中で30分間反応させた。このようにして生成物は微細な輝いた黄色針状結晶物として得られた (0.433 g, 91%) 融点240-242℃; (実測値: C、52.39; H、3.99; N、7.98。C₂₁H₁₃BrClN₃O·HCl·0.5 H₂O·0.6 i-PrOHについての計算値: C、52.47; H、4.24; N、7.98); tlc (酢酸エチル) Rf 0.45; δH [²H₆] -DMSO 11.62 (1H, br s, NH)、8.95 (2H, s, 2-H, 8-H)、8.10-8.1

8 (1H、m、7-H)、7.95-8.03 (2H、m、2'-H、6'-H)、7.84-7.91 (1H、m、5-H)、7.64-7.76 (3H、m、

3"-H、6"-H)、7.47 (1H、J9、5"-H)、7.30-7.41 (2H、m、5'-H、4"-H)、5.31 (2H、s、CH₂) ; m/z (%) 441 (86、M⁺)、270 (100)。

実施例173

4-[4-(2-ブロモベンジルオキシ)-3-クロロアニリノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.135g; 0.60mmol) および 4-(2-ブロモベンジルオキシ)-3-クロロアニリン (0.234g、0.75mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (4.5ml) 中で60分間反応させた。このようにして生成物は非常に薄い黄色針状結晶物として得られた (0.308g、96%) 融点258-259℃; (実測値: C、51.33; H、3.75; N、7.91。C₂₃H₁₉BrClN₃O₃·HCl についての計算値: C、51.39; H、3.72; N、7.82); tlc (酢酸エチル) R_f 0.30; δH [²H₆] -DMSO 11.61 (1H、br s、NH)、8.73 (1H、s、2-H)、8.34 (1H、s、8-H)、7.93 (1H、s、5-H)、7.63-7.78 (3H、m、2'-H、6'-H、6"-H)、7.30-7.51 (4H、m、5'-H、3"-H、4"-H、5"-H)、5.30 (2H、s、CH₂)、4.06および4.01 (2×3H、2×s、2×OCH₃) ; m/z (%) 501 (18、M⁺)、330 (100)。

実施例174

4-[4-(2-ブロモベンジルオキシ)-3-クロロアニリノ]-6,7-ジエトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジエトキシキナゾリン (0.063g; 0.25mmol) および 4-(2-ブロモベンジルオキシ)-3-クロロアニリン (0.10

0 g、0.32 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (2 ml) 中で30分間反応させた。このようにして生成物は薄黄色プリズム状物質として得られた (0.106 g、75%) 融点278-280℃ (泡立つ) ; (実測値: C、52.94; H、4.19; N、7.35。C₂₃H₂₃BrClN₃O₃ · HCl についての計算値: C、53.10; H、4.25; N、7.43) ; tlc (酢酸エチル) Rf 0.43; δ H [²H₆] -DMSO 11.44 (1H、br s、NH)、8.79 (1H、s、2-H)、8.23 (1H、s、8-H)、7.89 (1H、s、5-H)、7.62-7.75 (3H、m、2'-H、6'-H、6''-H)、7.50 ((2H、t、J 9、4''-H、5''-H)、7.30-7.41 (2H、m、5'-H、3''-H)、5.29 (2H、s、CH₂)、4.29 (4H、t、J 7、2×OCH₂)、1.48 (6H、t、J 7、2×CH₃) ; m/z (%) 529 (11、M⁺)、358 (100)。

実施例 175

6-ブロモ-4-[4-(2-ブロモベンジルオキシ)-3-クロロアニリノ]キナゾリン塩酸塩

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン (0.146 g; 0.60 mmol) および4-(2-ブロモベンジルオキシ)-3-クロロアニリン (0.234 g、0.75 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (4.5 ml) 中で60分間反応させた。このようにして生成物は黄色プリズム状物質として得られた (0.315 g、95%) 融点260-261℃; (実測値: C、45.48; H、2.72; N、7.55。C₂₁H₁₄Br₂ClN₃O · HCl についての計算値: C、45.32; H、2.70; N、7.55) ; tlc (酢酸エチル) Rf 0.57; δ H [²H₆] -DMSO 11.47 (1H、br s、NH)、9.26 (1H、s、5-H)、8.95 (1H、s、2-H)、8.25 (1H、d、J 9、7-H)、7.91-8.02 (2H、m、8-H、6''-H)、7.6

2-7.77 (3H、m、2'-H、6'-H、3''-H)、7.33-7.53 (3H、m、5'-H、4''-H、5''-H)、5.29 (2H、s、CH₂

) ; m/z (%) 519 (22, M^+)、350 (100)、169 (48)。

実施例 176

4- [4- (2-フルオロベンジルオキシ) -2-メチルアニリン] キナゾリン

塩酸塩

3-メチル-4-ニトロフェノール (Aldrich) (4.0 g; 26.1 mmol)、水素化ナトリウム (0.710 g; 28.7 mmol)、ヨウ化カリウム (1 g) および2-フルオロベンジルクロライド (Aldrich) (5.18 g、27.4 mmol) を手順Fに従い60℃においてジメチルホルムアミド (70 ml) 中で1.5時間反応させた。このようにして5-(2-フルオロベンジルオキシ) -2-ニトロトルエンがベージュ色固体状物として得られた (6.58 g、97%) 融点90-92℃; (実測値: C、64.04; H、4.61; N、5.08。C₁₄H₁₂FN₂O₃についての計算値: C、64.37; H、4.60; N、5.36); tlc (酢酸エチル) Rf 0.73。

5-(2-フルオロベンジルオキシ) -2-ニトロトルエン (0.339 g; 1.3 mmol) を、手順Hに従いヒドラジン水和物 (0.195 g; 3.9 mmol) で還元した。4-(2-フルオロベンジルオキシ) -2-メチルアニリン (0.300 g、100%) が無色油状物として得られた; tlc (酢酸エチル: シクロヘキサン、4:1) Rf 0.48。

4-クロロキナゾリン (0.082 g; 0.50 mmol) および4-(2-フルオロベンジルオキシ) -2-メチルアニリン (0.150 g、0.65 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (6 ml) 中で10時間反応させた。このようにして生成物は無色固体状物として得られた (0.182 g、91%) 融点275-277℃; (実測値: C、65.88; H、4.85; N、10.

35。C₂₂H₁₈FN₃O · HCl · 0.25 H₂Oについての計算値: C、66.00; H、4.85; N、10.50); tlc (酢酸エチル) Rf 0.36; δ H [²H₆] -DMSO 11.33 (1H、br s、NH)、8.80 (2H、m、2-H、8-H)、8.11 (1H、m、7-H)、7.98 (1H、m、5-H)、7.87 (1H、m、6-H)、7.60 (1H、m、4"-H

)、7.46 (1H、m、5''-H)、7.30 (3H、m、6'-H、3''-H、6''-H)、7.10 (1H、s、3'-H)、6.99 (1H、d、J 9、5'-H)、5.20 (2H、s、CH₂)、2.21 (3H、s、2'-CH₃) ; m/z (%) 359 (24、M⁺)、250 (100)。

実施例 177

6, 7-ジメトキシ-4-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)-2-メチル] アニリノキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン (0.112 g; 0.50 mmol) および 4-(2-フルオロベンジルオキシ)-2-メチルアニリン (0.150 g、0.65 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (6 ml) 中で5時間反応させた。このようにして生成物は微細な輝いた無色固体状物として得られた (0.190 g、83%) 融点 238-240℃; (実測値: C、62.80; H、4.98; N、9.13。C₂₄H₂₂FN₃O₃ · HCl についての計算値: C、63.23; H、5.08; N、9.22); t_{lc} (酢酸エチル) R_f 0.24; δH [²H₆] -DMSO 11.36 (1H、br s、NH)、8.60 (1H、s、2-H)、8.08 (1H、m、8-H)、7.60 (1H、t、J 7、4''-H)、7.47 (1H、t、J 7、5''-H)、6.92-7.41 (6H、m、5-H、3'-H、5'-H、6'-H、3''-H、6''-H)、5.20 (2H、s、CH₂)、4.02 および 4.00 (2×3H、2×s、2×OCH₃)、2.17 (3H、s、2'-CH₃) ; m/z (%) 4

19 (50、M⁺)、310 (100)。

実施例 178

6-ブロモ-4-[4-(2-フルオロベンジルオキシ)-2-メチル] アニリ ノキナゾリン塩酸塩

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン (0.122 g; 0.50 mmol) および 4-(2-フルオロベンジルオキシ)-2-メチルアニリン (0.150 g、0.65 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (6 ml) 中で20時間

反応させた。このようにして生成物は無色結晶として得られた (0.204 g、86%) 融点 269–271℃; (実測値: C、55.25; H、3.85; N、8.66。C₂₂H₁₇BrFN₃O·HCl についての計算値: C、55.65; H、3.79; N、8.85); tlc (酢酸エチル) Rf 0.47; δH [²H₆] –DMSO 11.23 (1H、br s、NH)、9.08 (1H、s、5–H)、8.78 (1H、s、2–H)、8.25 (1H、d、J 9、7–H)、7.90 (1H、d、J 9、8–H)、7.61 (1H、t、J 8、4″–H)、7.46 (1H、m、5″–H)、7.20–7.30 (3H、m、6′–H、3″–H、6″–H)、7.09 (1H、s、3′–H)、6.98 (1H、d、J 8、5′–H)、5.20 (2H、s、CH₂)、2.19 (3H、s、2′–CH₃); m/z (%) 437、439 (50、M⁺)、328 (100)。

実施例 179

4 – [4 – (2 – ブロモベンジルオキシ) – 3 – メトキシアニリノ] キナゾリン 塩酸塩

3 – メトキシ – 4 – ニトロフェノール (Aldrich) (2.0 g; 11.8 mmol)、水素化ナトリウム (0.320 g; 13.0 mmol)、ヨウ化カリウム (0.750 g) および 2 – ブロモベンジルクロライド (Fairfield Chemicals) を手順 F に従い 40℃ においてジメトキシホルム

アミド (40 ml) 中で 6 時間反応させた。このようにして 4 – (2 – ブロモベンジルオキシ) – 3 – メトキシニトロベンゼンが薄黄色固体状物として得られた (3.33 g、99%) 融点 82–84℃; (実測値: C、49.45; H、3.57; N、3.84。C₁₄H₁₂BrNO₄ についての計算値: C、49.72; H、3.55; N、4.14); tlc (酢酸エチル) Rf 0.72。

4 – (2 – ブロモベンジルオキシ) – 3 – メトキシニトロベンゼン (1.22 g; 3.6 mmol) を、手順 H に従いヒドラジン水和物 (0.542 g; 10.83 mmol) で還元した。4 – (2 – ブロモベンジルオキシ) – 2 – メトキシアニリン (1.10 g、99%) が無色板状物質として得られた、融点 80–

82℃; tlc (酢酸エチル) Rf 0.49。

4-クロロキナゾリン (0.082 g; 0.50 mmol) および 4-(2-プロモベンジルオキシ)-3-メトキシアニリン (0.185 g、0.60 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (6 ml) 中で 3.5 時間反応させた。このようにして生成物は薄黄色固体状物として得られた (0.200 g、83%) 融点 260-262℃; (実測値: C、54.66; H、4.02; N、8.81。C₂₂H₁₈BrN₃O₂·HCl·0.5H₂O についての計算値: C、54.84; H、4.15; N、8.72); tlc (酢酸エチル) Rf 0.37; δH [²H₆] -DMSO 11.48 (1H、br s、NH)、8.88 (1H、s、2-H)、8.83 (1H、d、J 9、8-H)、8.11 (1H、t、J 8、7-H)、7.97 (1H、d、J 9、5-H)、7.85 (1H、t、J 8、6-H)、7.70 (1H、d、J 8、2'-H)、7.61 (1H、d、J 8、3''-H)、7.62-7.50 (4H、m、6'-H、4''-H、5''-H、6''-H)、7.12 (1H、d、J 9、5'-H)、5.18 (2H、s、CH₂)、3.80 (3H、s、3'-OCH₃); m/z (%) 437、435 (30、M⁺)、266 (100)。

実施例 180

4-[4-(2-プロモベンジルオキシ)-3-メトキシアニリン]-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.112 g; 0.50 mmol) および 4-(2-プロモベンジルオキシ)-3-メトキシアニリン (0.185 g、0.60 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (6 ml) 中で 4.5 時間反応させた。このようにして生成物は薄黄色固体状物として得られた (0.264 g、97%) 融点 260-262℃; (実測値: C、53.19; H、4.43; N、7.75。C₂₄H₂₂BrN₃O₄·HCl·0.5H₂O についての計算値: C、53.19; H、4.43; N、7.76); tlc (酢酸エチル) Rf 0.37; δH [²H₆] -DMSO 10.83 (1H、br s、NH)、8.71 (1H、s、2-H)、8.10 (1H、s、8-H)、7

. 68 (1H、d、J 9、2' -H)、7. 60 (1H、d、J 9、3'' -H)、7. 04-7. 46 (6H、m、5-H、5' -H、6' -H、4'' -H、5'' -H、6'' -H)、5. 16 (2H、s、CH₂)、3. 98 (6H、s、6-OCH₃、7-OCH₃)、3. 80 (3H、s、3' -OCH₃) ; m/z (%) 495、497 (15、M⁺)、326 (100)。

実施例 181

4-[4-(2-ブロモベンジルオキシ)-3-メトキシアニリノ]-6,7-ジエトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジエトキシキナゾリン (0.076 g; 0.30 mmol) および 4-(2-ブロモベンジルオキシ)-3-メトキシアニリン (0.092 g、0.30 mmol) を、手順 B に従い 2-プロパノール (3 ml) 中で 45 分間反応させた。このようにして生成物は輝いた黄色プリズム状物質として得られた (0.143 g、85%) 融点 267-268℃ (泡立つ) ; (実測値 :

C、53.61; H、5.62; N、6.87。C₂₆H₂₆BrN₃O₄ · HCl · 0.5 i-PrOH · 1.5 H₂O についての計算値 : C、53.44; H、5.50; N、6.870; tlc (10%メタノール/酢酸エチル) Rf 0.46; δH [²H₆] -DMSO 11.09 (1H、br s、NH)、8.74 (1H、s、2-H)、8.20 (1H、s、8-H)、7.70 および 7.61 (2×1H、2×d、J 9、3'' -H、6'' -H)、7.48 (1H、t、J 8、5'' -H)、7.30-7.40 (3H、m、5-H、2' -H、4'' -H)、7.22 および 7.14 (2×1H、2×d、J 9、5' -H、6' -H)、5.17 (2H、s、CH₂)、4.20-4.37 (4H、m、2×OCH₂)、3.81 (3H、s、OCH₃)、1.41-1.50 (6H、m、2×CH₃) ; m/z (%) 524、526 (100、M+1⁺)、354 (100)。

実施例 182

6-ブロモ-4-[4-(2-ブロモベンジルオキシ)-3-メトキシアニリノ]キナゾリン塩酸塩

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン (0.122 g; 0.50 mmol) および 4-(2-プロモベンジルオキシ)-3-メトキシアニリン (0.185 g, 0.60 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (6 ml) 中で4時間反応させた。このようにして生成物は黄色固体状物として得られた (0.266 g, 96%) 融点 267-270℃; (実測値: C、47.34; H、3.28; N、7.35。C₂₂H₁₇Br₂N₃O₂·HCl·0.25H₂O についての計算値: C、47.49; H、3.33; N、7.56); tlc (酢酸エチル) Rf 0.47; δH [²H₆] -DMSO 10.91 (1H, br s, NH)、8.87 (1H, s, 5-H)、8.62 (1H, s, 2-H)、7.95 (1H, d, J 9, 7-H)、7.62 (1H, d, J 9, 8-H)、7.48 (1H, d, J 8, 2'-H)、7.39 (1H, d, J 8, 3''-H)、7.03-7.2

6 (4H, m, 6'-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H)、6.90 (1H, d, J 9, 5'-H)、4.90 (2H, s, CH₂)、3.57 (3H, s, 3'-OCH₃); m/z (%) 515 (20, M⁺)、513、517 (10, M⁺)、344、346 (100)。

実施例 183

4-[3-クロロ-4-(2,4-ジクロロフェノキシ)アニリノ]キナゾリン
塩酸塩

3-クロロ-4-(2,4-ジクロロフェノキシ)ニトロベンゼン (Maybridge) (1.50 g; 4.71 mmol) を、手順Hに従いヒドラジン水和物 (0.710 g; 14.13 mmol) で還元した。3-クロロ-4-(2,4-ジクロロフェノキシ)アニリン (1.35 g, 99%) が鹿毛色固体状物として得られた、融点 87-89℃; (実測値: C、50.08; H、2.90; N、4.80。C₁₂H₈Cl₃NO についての計算値: C、49.91; H、2.77; N、4.85); tlc (酢酸エチル) Rf 0.59。

4-クロロキナゾリン (0.099 g; 0.60 mmol) および 3-クロロ-4-(2,4-ジクロロフェノキシ)アニリン (0.202 g, 0.70 mmol)

o 1) を、手順Bに従い2-プロパノール (4 ml) 中で2時間反応させた。このようにして生成物はクリーム色固体状物として得られた (0.264 g、97%) 融点255-258℃; (実測値: C、52.83; H、2.83; N、9.14。C₂₀H₁₂Cl₃N₃O · HCl についての計算値: C、52.98; H、2.87; N、9.27); tlc (酢酸エチル) Rf 0.48; δH [²H₆] -DMSO 11.80 (1H、br s、NH)、9.12 (1H、s、2-H)、9.08 (1H、d、J 9、8-H)、7.88-8.34 (6H、m、5-H、6-H、7-H、2'-H、6'-H、3"-H)、7.62 (1H、d、J 9、5"-H)、7.31 (1H、d、J 8、5'-H)、7.21 (1H、d、J

8、6"-H)、; m/z (%) 416 (100、M+)。

実施例 184

4-[3-クロロ-4-(2,4-ジクロロフェノキシ)アニリノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン (0.135 g; 0.60 mmol) および3-クロロ-4-(2,4-ジクロロフェノキシ)アニリン (0.202 g、0.70 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (4 ml) 中で2時間反応させた。このようにして生成物は薄黄色固体状物として得られた (0.282 g、92%) 融点269-272℃; (実測値: C、51.28; H、3.19; N、8.25。C₂₂H₁₆Cl₃N₃O₃ · HCl についての計算値: C、51.46; H、3.31; N、8.19); tlc (酢酸エチル) Rf 0.26; δH [²H₆] -DMSO 11.30 (1H、br s、NH)、8.70 (1H、s、2-H)、8.30 (1H、d、8-H)、8.10 (1H、s、7-H)、7.68-7.80 (2H、m、2'-H、6'-H)、7.44 (1H、m、5"-H)、7.35 (1H、s、3"-H)、7.17 (1H、d、J 8、5'-H)、7.04 (1H、d、J 8、6"-H)、4.03 および 4.00 (2×3H、2×s、2×OCH₃); m/z (%) 475 (100、M+)。

実施例 1856-ブロモ-4-[3-クロロ-4-(2,4-ジクロロフェノキシ)アニリノ]
キナゾリン塩酸塩

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン (0.146 g; 0.60 mmol) およ
び3-クロロ-4-(2,4-ジクロロフェノキシ)アニリン (0.202 g、
0.70 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (4 ml) 中で2.5時
間反応させた。このようにして生成物は薄黄色固体状物として得られた (0.2
96 g、93%) 融点244-247℃; (実測値: C、45.21; H、2.

25; N、7.82。C₂₀H₁₁BrCl₃N₃O·HCl についての計算値: C、
45.12; H、2.26; N、7.90); tlc (酢酸エチル) Rf 0.6
1; δH [²H₆] -DMSO 11.42 (1H、br s、NH)、9.20
(1H、s、5-H)、8.91 (1H、s、2-H)、8.10-8.27 (
2H、m、7-H、8-H)、7.70-7.98 (3H、m、2'-H、6'
-H、3''-H)、7.44 (1H、d、J 9、5''-H)、7.67 (1H、
d、J 8、3'-H)、7.56 (1H、d、J 8、6''-H); m/z (%)
495 (100、M+)。

実施例 1864-[3-クロロ-4-(2-フルオロベンジルオキシ)アニリノ]キナゾリン
塩酸塩

2-クロロ-4-ニトロフェノール (Lancaster) (1.75 g; 1
0 mmol)、水素化ナトリウム (0.265 g; 11 mmol)、ヨウ化カリ
ウム (0.500 g) および2-フルオロベンジルブロミド (Aldrich)
(2.08 g、11 mmol) を手順Fに従い55℃においてジメチルホルムア
ミド (25 ml) 中で4.5時間反応させた。このようにして3-クロロ-4-
(2-フルオロベンジルオキシ)ニトロベンゼンが薄黄色固体状物として得られ
た (2.80 g、100%) 融点120-121℃; (実測値: C、55.57
; H、3.33; N、4.94。C₁₃H₉ClFNO₃ についての計算値: C、5
5.42; H、3.20; N、4.97); tlc (酢酸エチル) Rf 0.67

。3-クロロ-4-(2-フルオロフェノキシ)ニトロベンゼン(1.41g; 5.0mmol)を、手順Hに従いヒドラジン水和物(0.750g; 15.0mmol)で還元した。3-クロロ-4-(2-フルオロベンジルオキシ)アニリン(1.26g、100%)が薄銀板状物質として得られた、融点75-76℃; (実測値: C、61.69; H、4.63; N、5.55。C₁₃H₁₂ClFNO

についての計算値: C、61.80; H、4.76; N、5.56); tlc (酢酸エチル) Rf 0.56。

4-クロロキナゾリン(0.165g; 1.0mmol)および3-クロロ-4-(2-フルオロベンジルオキシ)アニリン(0.316g、1.25mmol)を、手順Bに従い2-プロパノール(7.5ml)中で40分間反応させた。このようにして生成物はページェ色黄色針状結晶物として得られた(0.383g、92%)融点224-225℃; (実測値: C、60.41; H、3.83; N、9.96。C₂₁H₁₃ClFN₃O·HClについての計算値: C、60.57; H、3.84; N、10.09); tlc (酢酸エチル) Rf 0.13、tlc (10%メタノール/酢酸エチル) Rf 0.55; δ H [²H₆] -DM SO 11.62 (1H、br s、NH)、8.95 (2H、m、2-H、8-H)、8.13 (1H、m、7-H)、7.82-8.07 (3H、m、5-H、2'-H、6'-H)、7.59-7.78 (2H、m、6-H、5''-H)、7.40-7.51 (2H、m、3''-H、4''-H)、7.23-7.32 (2H、m、5'-H、6''-H)、5.30 (2H、s、CH₂); m/z (%) 379 (19、M⁺)、270 (100)。

実施例187

4-[3-クロロ-4-(2-フルオロベンジルオキシ)アニリノ]-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジメトキシキナゾリン(0.135g; 0.60mmol)および3-クロロ-4-(2-フルオロベンジルオキシ)アニリン(0.189g、0.75mmol)を、手順Bに従い2-プロパノール(4.5ml)

中で50分間反応させた。このようにして生成物は薄黄色プリズム状物質として得られた(0.278g、97%)融点261-262℃；(実測値：C、56.98；H、4.17；N、8.59。 $C_{23}H_{19}ClFN_3O_3 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ についての計算値：C、56.90；H、4.32；N、8.66)；t l c (10%メタノール/酢酸エチル) R f 0.47； $\delta H [^2H_6] - DMSO$ 11.49 (1H、br s、NH)、8.81 (1H、s、2-H)、8.37 (1H、s、8-H)、7.92 (1H、s、5-H)、7.58-7.72 (2H、m、2'-H、6'-H)、7.22-7.47 (5H、m、5'-H、3''-H、4''-H、5''-H、6''-H)、5.31 (2H、s、CH₂)、4.10および4.04 (2×3H、2×s、2×OCH₃)；m/z (%) 439 (22、M+)、330 (100)。

実施例188

4-[3-クロロ-4-(2-フルオロベンジルオキシ)アニリノ]-6,7-ジエトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6,7-ジエトキシキナゾリン(0.076g；0.30mmol)および3-クロロ-4-(2-フルオロベンジルオキシ)アニリン(0.089g、0.35mmol)を、手順Bに従い2-プロパノール(2.5ml)中で30分間反応させた。このようにして生成物は薄黄色プリズム状物質として得られた(0.116g、77%)融点267-268℃(分解)；(実測値：C、59.25；H、4.75；N、8.27。 $C_{23}H_{23}ClFN_3O_3 \cdot HCl$ についての計算値：C、59.52；H、4.76；N、8.33)；t l c (酢酸エチル) R f 0.41； $\delta H [^2H_6] - DMSO$ 11.63 (1H、br s、NH)、8.80 (1H、s、2-H)、8.28 (1H、s、8-H)、7.88 (1H、s、5-H)、7.58-7.70 (2H、m、2'-H、6'-H)、7.20-7.51 (5H、m、5'-H、3''-H、4''-H、5''-H、6''-H)、5.31 (2H、s、CH₂)、4.20-4.36 (4H、m、2×OCH₂)、1.40-1.51 (6H、m、2×CH₃)；m/z

m/z (%) 467 (15, M^+)、358 (100)。

実施例 189

6-ブロモ-4-[3-クロロ-4-(2-フルオロベンジルオキシ)アニリノ] キナゾリン塩酸塩

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン (0.146 g; 0.60 mmol) および 3-クロロ-4-(2-フルオロベンジルオキシ)アニリン (0.189 g、0.75 mmol) を、手順 B に従い 2-プロパノール (4.5 ml) 中で 45 分間反応させた。このようにして生成物は輝いた黄色プリズム状物質として得られた (0.249 g、84%) 融点 253–254 °C; (実測値: C、50.80; H、3.03; N、8.38。C₂₁H₁₄BrClFN₃O · HCl についての計算値: C、50.91; H、3.03; N、8.48); tlc (10% メタノール/酢酸エチル) R_f 0.62; δ H [²H₆] –DMSO 11.42 (1H、br s、NH)、9.19 (1H、s、5-H)、8.91 (1H、s、2-H)、8.20 (1H、d、J 9、7-H)、7.97 (1H、s、2'-H)、7.92 (1H、d、J 9、6'-H)、7.73 (1H、d、J 8、8-H)、7.61 (1H、m、4''-H)、7.21–7.51 (4H、m、5'-H、3''-H、5''-H、6''-H)、5.31 (2H、s、CH₂); m/z (%) 459 (19, M^+)、350 (100)。

実施例 190

4-[4-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-3-メトキシアニリノ] キナゾリン塩酸塩

2-メトキシ-4-ニトロフェノール (Aldrich) (2.54 g; 15 mmol)、水素化ナトリウム (0.396 g; 16.5 mmol)、および 2,6-ジクロロベンジルクロライド (Aldrich) (3.89 g、15.75 mmol) を手順 E に従い 80 °C においてジメチルホルムアミド (45 ml) 中で 5 時間反応させた。このようにして 4-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)

－3－メトキシニトロベンゼンが薄黄色粉末状物として得られた（4.83 g、98%）融点174－177℃；（実測値：C、51.79；H、3.35；N、4.27。 $C_{14}H_{11}Cl_2NO_4$ についての計算値：C、51.22；H、3.35；N、4.28）；t l c（酢酸エチル）R f 0.68。

4－（2,6－ジクロロベンジルオキシ）－3－メトキシニトロベンゼン（1.28 g；3.9 mmol）を、手順Hに従いヒドラジン水和物（0.586 g；11.7 mmol）で還元した。4－（2,6－ジクロロベンジルオキシ）－3－メトキシアニリン（1.09 g、94%）が無色針状結晶物として得られた、融点114－115℃；t l c（酢酸エチル）R f 0.62。

4－クロロキナゾリン（0.082 g；0.50 mmol）および4－（2,6－ジクロロベンジルオキシ）－3－メトキシアニリン（0.180 g、0.60 mmol）を、手順Bに従い2－プロパノール（4 ml）中で2.5時間反応させた。このようにして生成物は黄色固体状物として得られた（0.203 g、88%）融点263－265℃；（実測値：C、56.98；H、3.94；N、8.77。 $C_{22}H_{17}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl$ についての計算値：C、57.10；H、3.70；N、9.08）；t l c（酢酸エチル）R f 0.46； δ H [2H_6]－DMSO 11.44（1H、br s、NH）、8.87（1H、s、2－H）、8.83（1H、s、8－H）、8.10（1H、t、J 8、7－H）、7.96（1H、d、J 9、5－H）、7.84（1H、t、J 8、6－H）、7.30－7.61（5H、m、2'－H、6'－H、3''－H、4''－H、5''－H）、7.25（1H、d、J 9、5'－H）、5.26（2H、s、CH₂）、3.78（3H、s、3'－OCH₃）；m/z（%）425（6、M+）、266（100）。

実施例 191

4－[4－（2,6－ジクロロベンジルオキシ）－3－メトキシアニリン]－6

7－ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4－クロロ－6,7－ジメトキシキナゾリン（0.112 g；0.50 mmol）

1) および4-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-3-メトキシアニリン (0.180 g、0.60 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (4 ml) 中で2.5時間反応させた。このようにして生成物は黄色固体状物として得られた (0.220 g、83%) 融点263-265℃; (実測値: C、54.69; H、4.08; N、7.98。C₂₄H₂₁Cl₂N₃O₄·HCl·0.25H₂Oについての計算値: C、54.64; H、4.27; N、7.97); tlc (酢酸エチル) Rf 0.19; δH [²H₆] -DMSO 10.82 (1H、br s、NH)、8.70 (1H、s、2-H)、8.13 (1H、s、8-H)、7.42-7.58 (3H、m、2'-H、6'-H、4''-H)、7.16-7.47 (4H、m、5-H、5'-H、3''-H、5''-H)、5.29 (2H、s、CH₂)、4.02および4.00 (2×3H、2×s、6-OCH₃、7-OCH₃)、3.76 (3H、s、3'-OCH₃); m/z (%) 486 (95、M+1)、326 (100)。

実施例192

4-[4-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-3-メトキシアニリン]-6, 7-ジエトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジエトキシキナゾリン (0.126 g; 0.50 mmol) および4-(2, 6-ジクロロベンジルオキシ)-3-メトキシアニリン (0.180 g、0.60 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (5 ml) 中で3時間反応させた。このようにして生成物は薄黄色固体状物として得られた (0.253 g、92%) 融点273-275℃; (実測値: C、56.14; H、4.68; N、7.45。C₂₆H₂₃Cl₂N₃O₄·HClについての計算値: C、56.68; H、4.72; N、7.63); tlc (酢酸エチル)

Rf 0.27; δH [²H₆] -DMSO 11.17 (1H、br s、NH)、8.94 (1H、s、2-H)、8.33 (1H、s、8-H)、7.63-7.79 (3H、m、2'-H、6'-H、4''-H)、7.39-7.55 (4H、m、5-H、5'-H、3''-H、5''-H)、5.48 (2H、s、CH₂)、4.43-4.53 (4m、2×OCH₂)、3.96 (3H、s、OCH₃、

)、1.64 (6H、t、J7、2'-CH₃) ; m/z (%) 513 (14、M⁺)、354 (100)。

実施例193

6-ブロモ-4-[4-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-3-メトキシ] アニリノキナゾリン塩酸塩

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン (0.122 g; 0.50 mmol) および4-(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-3-メトキシアニリン (0.149 g、0.50 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (3 ml) 中で30分間反応させた。このようにして生成物は輝いた黄色プリズム状物質として得られた (0.260 g、96%) 融点278-280℃; (実測値: C、48.67; H、3.44; N、7.62。C₂₂H₁₆BrCl₂N₃O₂·HCl·0.25 H₂Oについての計算値: C、48.35; H、3.21; N、7.69) ; t_{lc} (酢酸エチル) R_f 0.55; δH [²H₆] -DMSO 11.32 (1H、br s、NH)、9.13 (1H、s、5-H)、8.90 (1H、s、2-H)、8.20 (1H、t、J8、7-H)、7.88 (1H、d、J8、8-H)、7.57 (2H、d、J9、3''-H、5''-H)、7.33-7.53 (3H、m、2'-H、6'-H、4''-H)、7.24 (1H、d、J9、5'-H)、5.30 (2H、s、CH₂)、3.81 (3H、s、3'-OCH₃) ; m/z (%) 505 (12、M⁺)、346 (100)、344 (100)。

実施例194

4-[4-(2,6-ジフルオロベンジルオキシ)-3-メトキシアニリノ]キ ナゾリン塩酸塩

2-メトキシ-4-ニトロフェノール (2.54 g; 15 mmol)、水素化ナトリウム (0.396 g; 16.5 mmol) および2,6-ジフルオロベンジルクロライド (TCI) (3.36 g、15.75 mmol) を手順Eに従い90℃においてジメチルホルムアミド (45 ml) 中で15時間反応させた。このようにして4-(2,6-ジフルオロベンジルオキシ)-3-メトキシニトロ

ベンゼンが薄黄色粉末状物として得られた (4.42 g、100%) 融点 128-130℃; (実測値: C、56.92; H、3.85; N、4.71。C₁₄H₁₁F₂NO₄ についての計算値: C、56.95; H、3.73; N、4.75) ; tlc (酢酸エチル) Rf 0.65。

4-(2,6-ジフルオロベンジルオキシ)-3-メトキシニトロベンゼン (1.15 g; 3.90 mmol) を、手順 H に従いヒドラジン水和物 (0.586 g; 11.7 mmol) で還元した。4-(2,6-ジフルオロベンジルオキシ)-3-メトキシアニリン (1.02 g、99%) が無色板状物質として得られた、融点 99-101℃; tlc (酢酸エチル) Rf 0.51。

4-クロロキナゾリン (0.082 g; 0.50 mmol) および 4-(2,6-ジフルオロベンジルオキシ)-3-メトキシアニリン (0.172 g、0.65 mmol) を、手順 B に従い 2-プロパノール (5 ml) 中で 3 時間反応させた。このようにして生成物は黄色固体状物として得られた (0.180 g、84%) 融点 253-256℃; (実測値: C、61.55; H、3.98; N、9.59。C₂₂H₁₇F₂N₃O₂·HCl についての計算値: C、61.47; H、4.19; N、9.78) ; tlc (酢酸エチル) Rf 0.45; δ H [²H₆] -DMSO 11.38 (1H、br s、NH)、8.89 (1H、s、2-

H)、8.80 (1H、d、J 9、8-H)、8.10 (1H、t、J 8、7-H)、7.92 (1H、d、J 9、5-H)、7.87 (1H、t、J 8、6-H)、7.49-7.59 (1H、m、4"-H)、7.43 (1H、s、2'-H)、7.33 (1H、d、J 9、6'-H)、7.13-7.22 (3H、m、5'-H、3"-H、5"-H)、5.17 (2H、s、CH₂)、3.29 (3H、s、3'-OCH₃) ; m/z (%) 394 (100、M+1⁺)、266 (75)。

実施例 195

4-[4-(2,6-ジフルオロベンジルオキシ)-3-メトキシアニリン]-6,7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン (0.056 g; 0.25 mmol) および 4-(2, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-3-メトキシアニリン (0.080 g, 0.30 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (2 ml) 中で3時間反応させた。このようにして生成物は黄色固体状物として得られた (0.112 g, 92%) 融点 259-261℃; (実測値: C、58.06; 4.45; N、8.37。C₂₄H₂₁F₂N₃O₄·HCl·0.33H₂O についての計算値: C、58.12; H、4.57; N、8.47); tlc (酢酸エチル) Rf 0.26; δ H [²H₆] -DMSO 11.18 (1H, br s, NH)、8.80 (1H, s, 2-H)、8.25 (1H, s, 8-H)、7.50-7.59 (1H, m, 4''-H)、7.32-7.39 (2H, m, 2'-H、6'-H)、7.15-7.28 (4H, m, 5-H、5'-H、3''-H、5''-H)、5.18 (2H, s, CH₂)、4.02 および 4.00 (2×3H, 2×s, 6-OCH₃、7-OCH₃)、3.29 (3H, s, 3'-OCH₃); m/z (%) 453 (20, M⁺)、326 (100)。

実施例 196

6, 7-ジエトキシ-4-[4-(2, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-3-メトキシアニリン] キナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジエトキシキナゾリン (0.126 g; 0.50 mmol) および 4-(2, 6-ジフルオロベンジルオキシ)-3-メトキシアニリン (0.172 g, 0.65 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (5 ml) 中で7時間反応させた。このようにして生成物は薄黄色固体状物として得られた (0.247 g, 93%) 融点 258-259℃; (実測値: C、58.97; H、5.00; N、7.92。C₂₆H₂₅F₂N₃O₄·HCl·0.75H₂O についての計算値: C、58.75; H、5.17; N、7.90); tlc (酢酸エチル) Rf 0.30; δ H [²H₆] -DMSO 10.83 (1H, br s, NH)、8.59 (1H, s, 2-H)、8.00 (1H, s, 8-H)、7.31-7.41 (1H, m, 4''-H)、7.12-7.19 (2H, m, 2'-H、6'-H)、6.97-7.08 (4H, m, 5-H、5'-H、

3''-H、5''-H)、4.98 (2H、s、CH₂)、4.05-4.16 (4H、m、2×OCH₂)、3.60 (3H、s、3'-OCH₃)、1.28 (6H、t、J8、2×CH₃) ; m/z (%) 481 (8、M⁺)、354 (100)。

実施例197

6-ブロモ-4-[4-(2,6-ジフルオロベンジルオキシ)-3-メトキシアニリン]キナゾリン塩酸塩

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン (0.122 g; 0.50 mmol) および 4-(2,6-ジフルオロベンジルオキシ)-3-メトキシアニリン (0.133 g、0.50 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (3 ml) 中で35時間反応させた。このようにして生成物は輝いた黄色プリズム状物質として

得られた (0.244 g、95%) 融点243-245℃ (分解) ; (実測値 : C、51.59 ; H、3.68 ; N、8.17。C₂₂H₁₆BrF₂N₃O₂·HCl·0.25 H₂O についての計算値 : C、51.46 ; H、3.41 ; N、8.18) ; tlc (5%メタノール/酢酸エチル) R_f 0.52 ; δH [²H₆]-DMSO 11.20 (1H、br、NH)、9.08 (1H、s、5-H)、8.88 (1H、s、2-H)、8.19 (1H、d、J9、7-H)、7.88 (1H、d、J9、8-H)、7.50-7.60 (1H、m、4''-H)、7.18-7.48 (5H、m、2'-H、5'-H、6'-H、3''-H、5''-H)、5.16 (2H、s、CH₂)、3.79 (3H、s、3'-OCH₃) ; m/z (%) 473、471 (32、M+1⁺)、344 (100)。

実施例198

4-[3-メトキシ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)]アニリンキナゾリン塩酸塩

2-メトキシ-4-ニトロフェノール (Aldrich) (3.38 g; 20.0 mmol)、水素化ナトリウム (0.530 g; 22.0 mmol)、ヨウ化カリウム (1.0 g) および 2-メトキシベンジルクロライド (Transworld) (3.12 g; 21.0 mmol) を手順Eに従い60℃においてジ

メチルホルムアミド (50 ml) 中で4.5時間反応させた。このようにして3-メトキシ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)ニトロベンゼンがクリーム色固体状物として得られた (3.39 g, 61%) 融点87-88℃; (実測値: C、62.28; H、5.31; N、4.67。C₁₅H₁₅NO₃についての計算値: C、62.32; H、5.19; N、4.84); tlc (酢酸エチル) R_f 0.72。

3-メトキシ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)ニトロベンゼン (1.88 g; 6.5 mmol) を、手順Hに従いヒドラジン水和物 (0.976 g; 1

9.5 mmol) で還元した。3-メトキシ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)アニリン (1.62 g, 96%) が空気感受性無色針状結晶物として得られた、融点80-81; (実測値: C、69.71; H、6.59; N、5.01。C₁₅H₁₇NO₃についての計算値: C、69.50; H、6.56; N、5.40); tlc (酢酸エチル) R_f 0.50。

4-クロロキナゾリン (0.099 g; 0.60 mmol) および3-メトキシ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)アニリン (0.181 g, 0.70 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (3 ml) 中で20分間反応させた。このようにして生成物は薄黄色板状物質として得られた (0.206 g, 81%) 融点199-201℃; (実測値: C、63.25; H、5.40; N、9.43。C₂₃H₂₁N₃O₃ · HCl · 0.75 H₂Oについての計算値: C、63.15; H、5.38; N、9.61); δH [²H₆] -DMSO 11.50 (1H, br s, NH)、8.87 (1H, s, 2-H)、8.82 (1H, d, J 9, 8-H)、8.10 (1H, t, J 8, 7-H)、7.94 (1H, d, J 9, 5-H)、7.85 (1H, t, J 8, 6-H)、7.25-7.47 (4H, m, 2'-H, 6'-H, 4''-H, 6''-H)、6.91-7.14 (3H, m, 5'-H, 3''-H, 5'-H)、5.11 (2H, s, CH₂)、3.88および3.80 (2×3H, 2×s, 3'-OCH₃, 2''-OCH₃); m/z (%) 387 (32, M⁺)、266 (100)。

実施例 199

6, 7-ジメトキシ-4-[3-メトキシ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)] アニリノキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジメトキシキナゾリン (0.135 g; 0.60 mmol) および 3-メトキシ-4-(2-メトキシベンジルオキシ) アニリン (0.181 g, 0.70 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (3 ml) 中

で40分間反応させた。このようにして生成物はレモン黄色プリズム状物質として得られた (0.284 g, 98%) 融点250-252℃; (実測値: C、61.62; H、5.34; N、8.38。C₂₅H₂₅N₃O₅ · HCl · 0.25 H₂O についての計算値: C、61.47; H、5.43; N、8.60); δH [²H₆] -DMSO 10.94 (1H, br s, NH)、8.71 (1H, s, 2-H)、8.15 (1H, s, 8-H)、6.92-7.47 (8H, m, 5-H, 2'-H, 5'-H, 6'-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H)、5.10 (2H, s, CH₂)、4.02 および 3.98 (2×3H, 2×s, 6-OCH₃, 7-OCH₃)、3.85 および 3.80 (2×3H, 2×s, 3'-OCH₃, 2''-OCH₃); m/z (%) 447 (16, M⁺)、326 (100)。

実施例 200

6, 7-ジエトキシ-4-[3-メトキシ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)] アニリノキナゾリン塩酸塩

4-クロロ-6, 7-ジエトキシキナゾリン (0.152 g; 0.60 mmol) および 3-メトキシ-4-(2-メトキシベンジルオキシ) アニリン (0.181 g, 0.70 mmol) を、手順Bに従い 2-プロパノール (3 ml) 中で30分間反応させた。このようにして生成物は黄色プリズム状物質として得られた (0.304 g, 99%) 融点244-245℃; (実測値: C、63.02; H、5.80; N、7.96。C₂₇H₂₉N₃O₅ · HCl についての計算値: C、63.34; H、5.86; N、8.21); tlc (5%メタノール/酢酸エチル) R_f 0.52; δH [²H₆] -DMSO 11.11 (1H, br s, NH)、8.73 (1H, s, 2-H)、8.20 (1H, s, 8-H)、

7. 29 (4H、m、5-H、2'-H、6'-H、4''-H)、6. 96-7. 22 (4H、m、5'-H、3''-H、5''-H、6''-H)、5. 10 (2H、

s、CH₂)、4. 20-4. 35 (4H、m、2×OCH₂)、3. 88および3. 81 (2×3H、2×s、3'-OCH₃、2''-OCH₃)、1. 38-1. 50 (6H、m、2'×CH₃) ; m/z (%) 475 (18、M⁺)、354 (100)。

実施例201

6-ブromo-4-[3-メトキシ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)]アニリノキナゾリン塩酸塩

6-ブromo-4-クロロキナゾリン (0. 146 g ; 0. 60 mmol) および3-メトキシ-4-(2-メトキシベンジルオキシ) アニリン (0. 181 g、0. 7 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (3 ml) 中で40分間反応させた。このようにして生成物は輝いた黄色ブリズム状物質として得られた (0. 276 g、92%) 融点215-217℃ ; (実測値 : C、54. 70 ; H、4. 21 ; N、8. 05。C₂₃H₂₀BrN₃O₃·HCl についての計算値 : C、54. 93 ; H、4. 18 ; N、8. 36) ; tlc (酢酸エチル) Rf 0. 51 ; δH [²H₂] -DMSO 11. 47 (1H、br s、NH)、9. 19 (1H、s、5-H)、8. 89 (1H、s、2-H)、8. 20 (1H、d、J 9、7-H)、7. 90 (1H、d、J 9、8-H)、7. 30-7. 48 (4H、m、2'-H、6'-H、4''-H、6''-H)、7. 03-7. 13 (2H、m、5'-H、3''-H)、6. 99 (1H、t、J 8、5''-H)、5. 10 (2H、s、CH₂)、3. 82および3. 20 (2×3H、2×s、3'-OCH₃、2''-OCH₃) ; m/z (%) 467、465 (49、M⁺)、344、346 (90)、121 (100)。

実施例202

4-[3-クロロ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)]アニリノキナゾリン塩酸塩

2-クロロ-4-ニトロフェノール (3.50 g; 20.0 mmol)、水素化ナトリウム (0.530 g; 22.0 mmol) およびヨウ化カリウム (1.0 g) を手順Eに従い40℃においてジメチルホルムアミド (50 ml) 中で6.5時間反応させた。このようにして3-クロロ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)ニトロベンゼンが芥子黄色固体状物として得られた (5.24 g, 89%) 融点100-101℃; (実測値: C、57.20; H、4.11; N、4.67。C₁₄H₁₂ClNO₄についての計算値: C、57.24; H、4.09; N、4.77); tlc (酢酸エチル) Rf 0.69。

3-クロロ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)ニトロベンゼン (1.98 g; 6.75 mmol) を、手順Hに従いヒドラジン水和物 (1.01 g; 20.25 mmol) で還元した。3-クロロ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)アニリン (1.63 g, 98%) がほとんど無色の油状物として得られた; tlc (酢酸エチル) Rf 0.52。

4-クロロキナゾリン (0.099 g; 0.60 mmol) および3-クロロ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)アニリン (0.161 g, 0.65 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (4 ml) 中で25分間反応させた。このようにして生成物はレモン黄色プリズム状物質として得られた (0.220 g, 86%) 融点222-224℃; (実測値: C、61.15; H、5.52; N、8.49。C₂₂H₁₈ClN₃O₂·HCl·i-PrOH·0.25H₂Oについての計算値: C、60.91; H、5.58; N、8.52); tlc (酢酸エチル) Rf 0.50; δ H [²H₆] -DMSO 11.66 (1H, br s, NH)、8.92 (2H, m, 2-H, 8-H)、8.12 (1H, t, J 7, 7-H)、8.00 (1H, d, J 8, 5-H)、7.93 (1H, s, 2'-H)、7.86 (1H, t, J 7, 6-H)、7.69 (1H, d, J 9, 6'-H)、7.49 (1H, d, J 9, 6''-H)、7.29-7.40 (2H、

m, 3''-H, 4''-H)、7.10 (1H, d, J 9, 5'-H)、7.00 (1H, t, J 7, 5''-H)、5.23 (2H, s, CH₂)、3.89 (3

H、s、2''-OCH₃) ; m/z (%) 391 (49、M⁺)、270 (42)。

実施例 203

4-[3-クロロ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)]アニリノー6, 7-ジメトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロキ-6, 7-ジメトキシナゾリン (0.135 g; 0.60 mmol) および 3-クロロ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)アニリン (0.161 g、0.65 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (4 ml) 中で45分間反応させた。このようにして生成物はレモン黄色プリズム状物質として得られた (0.291 g、99%) 融点237-239℃; (実測値: C、58.95; H、4.80; N、8.42。C₂₄H₂₂ClN₃O₄ · HCl についての計算値: C、59.01; H、4.71; N、8.60); tlc (酢酸エチル) Rf 0.33; δH [²H₂] -DMSO 11.41 (1H、br s、NH)、9.30 (1H、s、2-H)、8.37 (1H、s、8-H)、7.89 (1H、s、2'-H)、7.68 (1H、d、J 9、6'-H)、7.45 (1H、s、5-H)、7.30-7.41 (3H、m、3''-H、4''-H、6''-H)、7.09 (1H、d、J 9、5'-H)、7.00 (1H、t、J 8、5''-H)、5.21 (2H、s、CH₂)、4.03 および 4.00 (2×3H、2×s、6-OCH₃、7-OCH₃)、3.38 (3H、s、2''-OCH₃) ; m/z (%) 451 (37、M⁺)、330 (47)。

実施例 204

4-[3-クロロ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)]アニリノー6, 7-ジエトキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロキ-6, 7-ジエトキシナゾリン (0.152 g; 0.60 mmol) および 3-クロロ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)アニリン (0.161 g、0.65 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (4 ml) 中で40分間反応させた。このようにして生成物は淡黄色プリズム状物質として得られた (0.277 g、90%) 融点252-253℃; (実測値: C、60.2

6; H, 5.14; N, 8.03。C₂₆H₂₆ClN₃O₄ · HCl についての計算値: C, 60.47; H, 5.23; N, 8.14; tlc (酢酸エチル) Rf 0.44; δH [²H₆] -DMSO 11.30 (1H, br s, NH)、8.79 (1H, s, 2-H)、8.29 (1H, s, 8-H)、7.87 (1H, s, 2'-H)、7.64 (1H, d, J 9, 6'-H)、7.46 (1H, d, J 9, 6''-H)、7.24-7.40 (3H, m, 5-H, 3''-H, 4''-H)、6.93-7.11 (2H, m, 5'-H, 5''-H)、5.21 (2H, s, CH₂)、4.20-4.36 (4H, m, 2×OCH₂)、3.87 (3H, s, 2''-OCH₃)、1.40-1.52 (6H, m, 2×CH₃); m/z (%) 479 (16, M⁺)。

実施例 205

4-[3-クロロ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)アニリノ]-6,7-メチレンジオキシキナゾリン塩酸塩

4-クロロキ-6,7-メチレンジオキシキナゾリン (0.113 g; 0.50 mmol) および 3-クロロ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)アニリン (0.145 g, 0.55 mmol) を、手順 B に従い 2-プロパノール (3.5 ml) 中で 55 分間反応させた。このようにして生成物は薄ベージュ色固体状物として得られた (0.225 g, 95%) 融点 260-262℃ (泡立つ); (実測値: C, 58.28; H, 4.11; N, 8.75。C₂₃H₁₈ClN₃O₄ · HCl についての計算値: C, 58.47; H, 4.02; N, 8.90);

tlc (酢酸エチル) Rf 0.50; δH [²H₆] -DMSO 10.83 (1H, br s, NH)、8.79 (1H, s, 2-H)、8.24 (1H, s, 8-H)、7.90 (1H, s, 2'-H)、7.61 (1H, d, J 9, 6'-H)、7.48 (1H, d, J 9, 6''-H)、7.22-7.40 (3H, m, 5-H, 3''-H, 4''-H)、7.00-7.10 (2H, m, 5'-H, 5''-H)、6.38 (2H, s, CH₂O₂)、5.23 (2H, s, CH₂)、3.87 (3H, s, 2''-OCH₃); m/z (%) 436 (100, M⁺ + 1⁺)。

実施例 2066-ブロモ-4-[3-クロロ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)]アニリン
ノキナゾリン塩酸塩

6-ブロモ-4-クロロキナゾリン (0.146 g; 0.60 mmol) およ
び3-クロロ-4-(2-メトキシベンジルオキシ)アニリン (0.161 g、
0.65 mmol) を、手順Bに従い2-プロパノール (4 ml) 中で40分間
反応させた。このようにして生成物は輝いた黄色プリズム状物質として得られた
(0.283 g、93%) 融点224-226℃; (実測値: C、52.24;
H、3.69; N、8.00。C₂₂H₁₇BrClN₃O₂ · HCl についての計算
値: C、52.07; H、3.55; N、8.28); tlc (酢酸エチル) R
f 0.61; δ H [²H_s] -DMSO 11.39 (1H, br s, NH)、
9.15 (1H, s, 5-H)、8.89 (1H, s, 2-H)、8.19 (1
H, d, J 9, 7-H)、7.36-7.95 (2H, m, 8-H, 2'-H)
、7.68 (1H, d, J 9, 6'-H)、7.46 (1H, d, J 9, 6''-
H)、7.29-7.39 (2H, m, 3''-H, 4''-H)、7.10 (1H
、d, J 9, 5'-H)、6.99 (1H, t, J 7, 5''-H)、5.32 (
2H, s, CH₂)、3.37 (3H, s, 2''-OCH₃); m/z (%) 47
1 (1

1, M⁺)、350 (15)。

生物学的データ

本発明の化合物を、基質のリン酸化アッセイおよび自動リン酸化アッセイにお
いて、タンパク質チロシンキナーゼ阻害活性について試験した。結果をIC₅₀値
(μm) として下記表1に示す。

基質のリン酸化アッセイにおいて、バキュロウイルスにより発現させた、構成
的に活性であるc-erbB-2の細胞内の組換え構築物を使用する。この方法
において、ATPから合成ペプチド中のチロシン残基上への³³P標識化γ-リン
酸塩の転移を触媒する、分離された酵素の能力を測定する。40 mMのHEPES
緩衝液、pH 7.4中の100 μMのATP、10 mMのMnCl₂、1 mg

／mlのPolyGluAlaTyr (6:3:1) および被験化合物 (DMSO中の5mMの原溶液から希釈した、最終DMSO濃度は2%である) と、室温において、酵素を1時間インキュベートする。反応をEDTA (最終濃度0.1M) の添加により停止させ、次いでペプチドをイオン交換濾紙上に沈澱させ、取込まれた放射能を測定する。酵素活性源として可溶化A431膜を使用して、同一のアッセイ方法において測定したEGF-R TK活性に対して、c-erbB-2キナーゼの阻害を比較する。

c-erbB-2の自動リン酸化ELISAアッセイにおいて、被験化合物に対して暴露した後、無傷の細胞においてレセプターそれ自体上のリン酸化レベルを測定する (King, et al., Life Sci. (1993) Vol. 53, pp. 1465-1472の方法から開発された)。この方法において、ヒトc-erbB-2でトランスフェクションされ、その形質膜中でリン酸化キナーゼを構成的に発現する、永久分裂能化された、一次ヒト乳房上皮細胞系 (HB4aC5.2) を使用する。

細胞をマルチウェルプレートにおいて被験化合物に2時間暴露し、洗浄し、次いで氷冷緩衝液に溶解した。この緩衝液は20mMのTRIS、pH 8.0、1

37mMのNaCl、10% (w/v) のグリセロール、1% (w/v) のNonidet P-40、1mMのフェニルメチルスルホニルフルオリド、20μg/mlのアプロチニンおよび1mMのバナジン酸ナトリウムを含有する。抗erbB-2抗体でコーティングした96ウェルのELISAプレートにライゼートを移し、次いで3%のミルク溶液でブロックする。37℃において60分間インキュベートした後、ライゼートをウェルから洗浄し、ビオチニル化ホスホチロシン抗体／西洋ワサビペルオキシダーゼ結合抗ビオチン抗体系を使用して、捕捉されたレセプター上のホスホチロシンを検出する。EGF-R自動リン酸化アッセイは同一の方法を使用し、A431細胞および抗EGF-R抗体コーティングELISAプレートを使用して実施される。

表1

実施例	基質のリン酸化		自動的リン酸化	
	EGFR	c-e r b B-2	EGFR	c-e r b B-2
3	>50	0.94	31	1.3
6	>50	10	>50	2.2
7	>50	1.6	>50	3.1
9	50	1.7	>50	9.8
12	>50	1.6	>50	2.5
23	8	0.021	c30	0.28
24	>50	8.4	c50	21
25	45	0.18	17	0.19
26	5	0.057	c50	0.32
27	>30	3.5	>50	4.5
29	11	0.31	28	0.25
30	15	0.050	12	0.23
33	65	0.38	>50	2.4
42	>30	0.68	c50	2.3
48	10	0.080	29	0.45
58	>50	0.23	>50	0.72
89	15	0.38	>50	1.3
120	1.6	0.09	6.9	0.68
143	>50	0.32	>50	1.3

p56lckタンパク質チロシンキナーゼに対する本発明の化合物の阻害活性を表2に示す。結果はIC₅₀値(μm)として表されている。このアッセイは、c-e r b B-2の代わりにp56lckタンパク質を使用する以外、c-e r b B-2アッセイと同一である。

表 2实施例p 5 6 1 c k

3

5

4

1. 9

2 3

0. 5

8 1

3

8 3

1 0

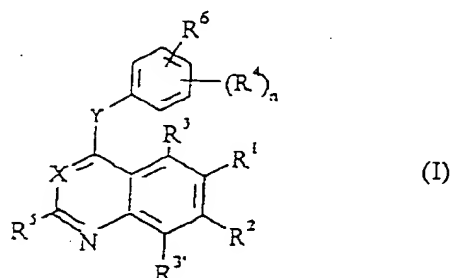
【手続補正書】特許法第184条の8

【提出日】1996年10月28日

【補正内容】

請求の範囲

1. 下記式 (I) の化合物およびその薬学上許容される塩：



(式中、

XはNまたはCHであり、

Yは基 $(CH_2)_m$ W、またはW (ここでWはO、S (O)_nであり、ここでmは0、1または2である)、またはNR^{*} (R^{*}は水素またはC₁₋₈アルキル基である) であり、

R¹、R²、R³およびR^{3'}は同一であるか、または異なってもよく、各々はアミノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、カルボキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルバモイル、ウレイド、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、C₃₋₈シクロアルコキシル、C₄₋₈アルキルシクロアルコキシ、C₁₋₈アルコキシカルボニル、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル、N、N-ジ[C₁₋₄アルキル]カルバモイル、ヒドロキシアミノ、C₁₋₄アルコキシアミノ、C₂₋₄アルカノイルオキシアミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、ジ[C₁₋₄アルキル]アミノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジン-1-イル、4-C₁₋₄アルキルピペラジン-1-イル、C₁₋₈アルキルチオ、アリールチオ、C₁₋₄アルキルスルフィニル、C₁₋₄アルキルスルホニル、アリールスルホニ

ル、ハロゲン-C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルカノイルオキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキル、カルボキシ-C₁

-4アルキル、C₁₋₄アルコキシカルボニル-C₁₋₄アルキル、カルバモイル-C₁₋₄アルキル、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル-C₁₋₄アルキル、N, N-ジ- [C₁₋₄アルキル] カルバモイル-C₁₋₄アルキル、アミノ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルアミノ-C₁₋₄アルキル、ジ [C₁₋₄アルキル] アミノ-C₁₋₄アルキル、ピペリジノ-C₁₋₄アルキル、モルホリノ-C₁₋₄アルキル、ピペラジン-1-イル-C₁₋₄アルキル、4-C₁₋₄アルキルピペラジン-1-イル-C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ-C₂₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₂₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ-C₂₋₄アルキルアミノ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₂₋₄アルキルアミノ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルチオ-C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ-C₂₋₄アルキルチオ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₂₋₄アルキルチオ-C₁₋₄アルキル、フェノキシ-C₁₋₄アルキル、アニリノ-C₁₋₄アルキル、フェニルチオ-C₁₋₄アルキル、シアノ-C₁₋₄アルキル、ハロゲノ-C₂₋₄アルコキシ、ヒドロキシ-C₂₋₄アルコキシ、C₂₋₄アルカノイルオキシ-C₂₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルコキシ-C₂₋₄アルコキシ、カルボキシ-C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルコキシカルボニル-C₁₋₄アルコキシ、カルバモイル-C₁₋₄アルコキシ、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル-C₁₋₄アルコキシ、N, N-ジ- [C₁₋₄アルキル] カルバモイル-C₁₋₄アルコキシ、アミノ-C₂₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルアミノ-C₂₋₄アルコキシ、ジ- [C₁₋₄アルキル] アミノ-C₂₋₄アルコキシ、C₂₋₄アルカノイルオキシ、ヒドロキシ-C₂₋₄アルカノイルオキシ、C₁₋₄アルコキシ-C₂₋₄アルカノイルオキシ、フェニル-C₁₋₄アルコキシ、フェノキシ-C₂₋₄アルコキシ、アニリノ-C₂₋₄アルコキシ、フェニルチオ-C₂₋₄アルコキシ、ピペリジノ-C₂₋₄アルコキシ、モルホリノ-C₂₋₄アルコキシ、ピペラジン-1-イル-C₂₋₄アルコキシ、

4-C₁₋₄アルキルピペラジン-1-イル-C₂₋₄アルコキシ、ハロゲノ-C₂₋₄アルキルアミノ、ヒドロキシ-C₂₋₄アルキルアミノ、C₂₋₄アルカノイルオキシ-C₂₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルコキシ-C₂₋₄アルキルアミノ、カルボキシ-C₁₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルコキシカルボニル-C₁₋₄アルキルアミノ、カルバモイル-C₁₋₄アルキルアミノ、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル-C₁₋₄

アルキルアミノ、N, N-ジ- [C₁₋₄アルキル] カルバモイル-C₁₋₄アルキルアミノ、アミノ-C₂₋₄アルキルアミノ、C₁₋₄アルキルアミノ-C₂₋₄アルキルアミノ、ジ- [C₁₋₄アルキルアミノ-C₂₋₄アルキルアミノ、フェニル-C₁₋₄アルキルアミノ、フェノキシ-C₂₋₄アルキルアミノ、アニリノ-C₂₋₄アルキルアミノ、フェニルチオ-C₂₋₄アルキルアミノ、C₂₋₄アルカノイルアミノ、C₁₋₄アルコキシカルボニルアミノ、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ、ベンズアミド、ベンゼンスルホンアミド、3-フェニルウレイド、2-オキソピロリジン-1-イル、2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル、ハロゲノ-C₂₋₄アルカノイルアミノ、ヒドロキシ-C₂₋₄アルカノイルアミノ、C₁₋₄アルコキシ-C₂₋₄アルカノイルアミノ、カルボキシ-C₂₋₄アルカノイルアミノ、C₁₋₄アルコキシカルボニル-C₂₋₄アルカノイルアミノ、カルバモイル-C₂₋₄アルカノイルアミノ、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル-C₂₋₄アルカノイルアミノ、N, N-ジ- [C₁₋₄アルキル] カルバモイル-C₂₋₄アルカノイルアミノ、アミノ-C₂₋₄アルカノイルアミノ、C₁₋₄アルキルアミノ-C₂₋₄アルカノイルアミノおよびジ- [C₁₋₄アルキル] アミノ-C₂₋₄アルカノイルアミノから成る群から選択され、そして前記ベンズアミドまたはベンゼンスルホンアミド置換基またはR¹置換基上の任意のアニリノ、フェノキシまたはフェニル基は必要に応じて1または2つのハロゲノ、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルコキシ置換基を有することができるか、または

R¹およびR²、R¹およびR³、またはR²およびR³ は一緒になって置換され

ていてもよいメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ基を形成し、

各R⁴は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルアミノ、ジ- [C₁₋₄アルキル] アミノ、C₁₋₄アルキルチオ、C₁₋₄アルキルスルフィニル、C₁₋₄アルキルスルホニル、C₁₋₄アルキルカルボニル、C₁₋₄アルキルカルバモイル、ジ- [C₁₋₄アルキル] カルバモイル、カルバモイル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、シアノ、ニトロおよびトリフルオロメチルから成る群から独立して選択され、そしてnは1、2または3であり、

R⁵は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アル

コキシから成る群から選択され、

R^6 は基 ZR^7 であり、ここで Z は R^7 と $(CH_2)_p$ 基を介して結合し、ここで p は0、1または2であり、そして Z は基 $V(CH_2)$ 、 $V(CF_2)$ 、 $(CH_2)V$ 、 $(CF_2)V$ または V を表し、ここで V は0、1または2個の炭素原子を含有するヒドロカルビル基、カルボニル、 $CH(OH)$ 、スルホンアミド、アミド、 O 、 $S(O)_m$ または NR^b であり、ここで R^b は水素であるか、または R^b は C_{1-4} アルキルであり、そして

R^7 は置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキルであるか、または置換されていてもよい5、6、7、8、9または10員の炭素環式または複素環式部分であるか、または

R^6 は基 ZR^7 であり、ここで Z は NR^b であり、そして NR^b および R^7 は一緒になって置換されていてもよい5、6、7、8、9または10員の複素環式部分を形成する；

ただし下記の化合物を除く：

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン；

7-クロロ-4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン；

4-[4-(3-メチルフェノキシ)アニリノ]キナゾリン；

4-[4-(4-メチルフェノキシ)アニリノ]キナゾリン；

4-[4-(2-メトキシフェノキシ)アニリノ]キナゾリン；

そして

(a) X が CH であるとき、 R^2 は $C1$ を表すことができない；

(b) X が CH であるとき、 R^3 はメチルを表すことができない；

(c) X が CH であるとき、 Y は酸素を表すことができない；

(d) X が CH であるとき、 R^6 は C_{3-8} シクロアルキル- C_{1-3} アルコキシを表すことができない；

(e) X が CH であるとき、1つ R^4 基は OH を表し、そして必要に応じて他の R^4 基がハロゲン、ヒドロキシまたは C_{1-4} アルキルを表し、そして Z は CH_2NH であり、 R^7 はシクロヘキシルを表すことができない；

(f) XがCHでありかつZがCOであるとき、 R^7 はS、SO、 SO_2 、NHまたは C_1-C_6 アルキレンを表すことができず、各々はアリアルまたは複素環式基に結合している；そして

(g) XがCHであり、YがNHであり、 R^4 がOHであり、 R^2 がハロゲンまたはハロゲン- C_{1-4} アルキルでありかつZが CH_2N または C_{1-5} アルキルであるとき、 R^7 はシクロアルキル、アリアルまたはN含有複素環式基を表すことができない)。

2. R^1 、 R^2 および R^3 の各々がアミノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{1-4} アルキルアミノから選択されるか、または R^1 および R^2 または R^1 または R^3 が一緒になって置換されていてもよい置換メチレンジオキシまたはエチレンジオキシ基を形成し、 $R^{3'}$ が水素であり、 R^4 が水素、ヒドロキシ、ハロゲン、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ジ- [C_{1-4} アルキル] アミノニトロまたはトリフルオロメチルであり、 R^5 が水素、 C_{1-4} アルキルまたは C_{1-4} アルコキシであり、Zが酸素、S

または NR^b であり、ここで R^b が水素、または C_{1-4} アルキルであり、そして R^7 が置換されていてもよい5, 6, 7, 8, 9または10員の炭素環式または複素環式部分である、請求項1に記載の化合物。

3. R^1 、 R^2 および R^3 の各々がヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたは一緒になってメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ部分を形成する、請求項2に記載の化合物。

4. R^6 がYに関してパラ位にある、請求項1、2または3に記載の化合物。

5. (R^4)_nがYに関してメタ位の1または2以上の置換基を表す、請求項1、2、3または4に記載の化合物。

6. フェニル、ベンジル、ナフチルまたは5, 6, 7, 8, 9または10員の炭素環式または複素環式部分上に存在してもよい置換基が、ヒドロキシ、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、

C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルチオ、C₁₋₄アルキルカルボニル、カルボキシレートおよびC₁₋₄アルコシカルボキシルから成る群から選択される、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

7. XがNである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

8. YがNR^b、NR^b(CH₂)、または(CH₂)NR^bである、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

9. YがNR^bである、請求項8に記載の化合物。

10. ZがCH₂、NR^b、NR^b(CH₂)、(CH₂)NR^b、O、O(CH₂)、O(CF₂)、(CH₂)O、(CF₂)O、S(CH₂)、またはカルボニルである、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

11. ZがNR^bまたはOである、請求項10に記載の化合物。

12. 5, 6, 7, 8, 9または10員の複素環式部分がフラン、ジオキソラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピロリジン、ピラン、ピリジン、ピリミジン、モルホリン、オキサゾリン、ベンゾフラン、インドール、イソインドール、キナゾリン、キノリンおよびイソキノリンから成る群から選択される、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物。

13. 5, 6, 7, 8, 9または10員の炭素環式部分がフェニル、インデン、ナフタレン、テトラリン、デカリン、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルから成る群から選択される、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物。

14. R⁶がチオフェンメトキシである請求項12に記載の、またはR⁶がフェノキシ、ベンジルオキシまたはシクロヘキシルメトキシである請求項13に記載の化合物。

15. 各R⁴が水素である、請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物。

16. R⁵が水素である、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物。

17. 4-(4-フェノキシアニリノ)キノリン；

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)キノリン；

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6,7-ジメトキシキノリン;
5-クロロ-2-[4-(6,7-ジメトキシ-4-キノリルアミノ)-2-メチルフェニル]イソインドール-1,3-ジオン;
4-(4-ベンジルオキシフェノキシ)キナゾリン;
6,7-ジメトキシ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン;
4-(3-ベンジルオキシアニリノ)キナゾリン;
4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン;
4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6,7-ジメチルキナゾリン;
4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-5-メトキシキナゾリン;
4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6-メトキシキナゾリン;
4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-7-メトキシキナゾリン;

4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-7-クロロキナゾリン;
4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6-ブロモキナゾリン;
6-ニトロ-4-(4-フェノキシアニリノ)キナゾリン;
4-(4-アニリノアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン;
4-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン;

4-[4-(2-チエニルメトキシ)アニリノ]キナゾリン;および
それらの薬学上許容される塩;

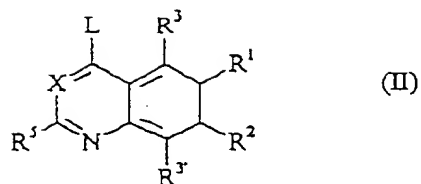
から成る群から選択される請求項1に記載の化合物。

18. 4-(4-ベンジルオキシアニリノ)-6,7-ジメトキシキナゾリン;およびそれらの薬学上許容される塩から成る群から選択される請求項17に記載の化合物。

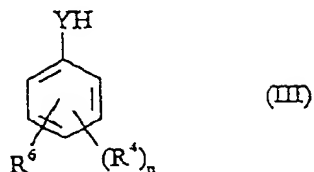
19. 請求項1に記載の1または2以上の式(I)の化合物、または1または2以上のその薬学上許容される塩と、1または2以上の薬学上許容される担体とを含んでなる医薬処方物。

20. 70~700mgの量の請求項1に記載の式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩を含有する単位投与形態。

21. 式 (II) :



の化合物を、式 (III) :



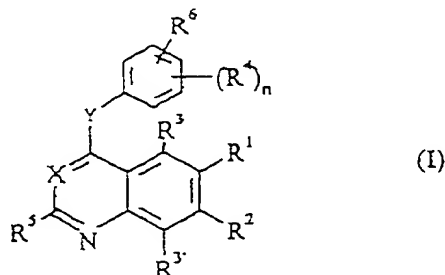
の化合物と反応させる工程を含んでなる、請求項1に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学上許容される塩を製造する方法 (式中、Lは離脱基であり、そしてX、YおよびR¹~R⁶は上記において定義した通りである)。

22. 式 (I) の化合物を式 (I) の他の化合物に変換する工程を含む、請求項21に記載の方法。

23. 変換工程が、アルキルまたはアリールメルカプト基のスルフィニルまたはスルホニル化合物への酸化；ニトロ基のアミンへの還元；またはアミノまたはヒドロキシ基のアシル化である、請求項23に記載の方法。

24. 治療における請求項1に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学上許容される塩の使用。

25. 異常なチロシンキナーゼ活性により媒介される疾患の治療のための薬剤の製造における下記式 (I) の化合物およびその薬学上許容される塩の使用：



(式中、

XはNまたはCHであり、

Yは基W (CH₂)、(CH₂) W、またはW (ここでWはO、S (O)_nであり、ここでmは0、1または2である)、またはNR² (R²は水素またはC₁₋₈アルキル基である) であり、

R¹、R²、R³およびR^{3'}は同一であるか、または異なってもよく、各々はアミノ、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、カルボキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、カルバモイル、ウレイド、C₁₋₈アルキル、C₁₋₈アルコキシ、C₃₋₈シクロアルコキシル、C₄₋₈アルキルシクロアルコキシ、C₁₋₈アルコキシカルボニル、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル、N、N-ジ- [C₁₋₄アルキル] カルバモイル、ヒドロキシアミノ、C₁₋₄アルコキシアミノ、C₂₋₄アルカノイルオキシアミノ、C₁₋₄アルキルアミノ、ジ [C₁₋₄アルキル] アミノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジノ、モルホリノ、ピペラジン-1-イル、4-C₁₋₄アルキルピペラジン-1-イル、C₁₋₈アルキルチオ、アリールチオ、C₁₋₄アルキルスルフィニル、C₁₋₄アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ハロゲノ-C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₄アルキル、C₂₋₄アルカノイルオキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキル、カルボキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシカルボニル-C₁₋₄アルキル、カルバモイル-C₁₋₄アルキル、N-C₁₋₄アルキルカルバモイル-C₁₋₄アルキル、N、N-ジ- [C₁₋₄アルキル] カルバモイル-C₁₋₄アルキル、アミノ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルアミノ-C₁₋₄アルキル、ジ [C₁₋₄アルキル] アミノ-C₁₋₄アルキル、ピペリジノ-C₁₋₄アルキル、モルホリノ-C₁₋₄アルキル、ピペラジン-1-イル-C₁₋₄アルキル、4-C₁₋₄アルキルピペラジン-1-イル-C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ-C₂₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₂₋₄アルコキシ-C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ-C₂₋₄アルキルアミノ-C₁₋₄ア

ルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₂₋₄アルキルアミノ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキルチオ-C₁₋₄アルキル、ヒドロキシ-C₂₋₄アルキルチオ-C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ-C₂₋₄アルキルチオ-C₁₋₄アルキル、フェノキシ-C₁₋₄アルキル、アニリノ-C₁₋₄アルキル、フェニルチオ-C₁₋₄アルキル、シアノ-C₁₋₄ア

アルキル、ハロゲン- C_{2-4} アルコキシ、ヒドロキシ- C_{2-4} アルコキシ、 C_{2-4} アルカノイルオキシ- C_{2-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ- C_{2-4} アルコキシ、カルボキシ- C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル- C_{1-4} アルコキシ、カルバモイル- C_{1-4} アルコキシ、N- C_{1-4} アルキルカルバモイル- C_{1-4} アルコキシ、N, N-ジ- $[C_{1-4}$ アルキル]カルバモイル- C_{1-4} アルコキシ、アミノ- C_{2-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルアミノ- C_{2-4} アルコキシ、ジ- $[C_{1-4}$ アルキル]アミノ- C_{2-4} アルコキシ、 C_{2-4} アルカノイルオキシ、ヒドロキシ- C_{2-4} アルカノイルオキシ、 C_{1-4} アルコキシ- C_{2-4} アルカノイルオキシ、フェニル- C_{1-4} アルコキシ、フェノキシ- C_{2-4} アルコキシ、アニリノ- C_{2-4} アルコキシ、フェニルチオ- C_{2-4} アルコキシ、ピペリジノ- C_{2-4} アルコキシ、モルホリノ- C_{2-4} アルコキシ、ピペラジン-1-イル- C_{2-4} アルコキシ、4- C_{1-4} アルキルピペラジン-1-イル- C_{2-4} アルコキシ、ハロゲン- C_{2-4} アルキルアミノ、ヒドロキシ- C_{2-4} アルキルアミノ、 C_{2-4} アルカノイルオキシ- C_{2-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルコキシ- C_{2-4} アルキルアミノ、カルボキシ- C_{1-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル- C_{1-4} アルキルアミノ、カルバモイル- C_{1-4} アルキルアミノ、N- C_{1-4} アルキルカルバモイル- C_{1-4} アルキルアミノ、N, N-ジ- $[C_{1-4}$ アルキル]カルバモイル- C_{1-4} アルキルアミノ、アミノ- C_{2-4} アルキルアミノ、 C_{1-4} アルキルアミノ- C_{2-4} アルキルアミノ、ジ- $[C_{1-4}$ アルキルアミノ- C_{2-4} アルキルアミノ、フェニル- C_{1-4} アルキルアミノ、フェノキシ- C_{2-4} アルキルアミノ、アニリノ- C_{2-4} アルキルアミノ、フェニルチオ- C_{2-4} アルキルアミノ、 C_{2-4} アルカノイルアミノ、

C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ、ベンズアミド、ベンゼンスルホンアミド、3-フェニルウレイド、2-オキソピロリジン-1-イル、2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル、ハロゲン- C_{2-4} アルカノイルアミノ、ヒドロキシ- C_{2-4} アルカノイルアミノ、 C_{1-4} アルコキシ- C_{2-4} アルカノイルアミノ、カルボキシ- C_{2-4} アルカノイルアミノ、 C_{1-4} アルコキシカルボニル- C_{2-4} アルカノイルアミノ、カルバモイル- C_{2-4} アルカノイルアミノ、N- C_{1-4} アルキルカルバモイル- C_{2-4} アルカノイルアミノ、N, N-ジ

— [C₁₋₄アルキル]カルバモイル—C₂₋₄アルカノイルアミノ、アミノ—C₂₋₄アルカノイルアミノ、C₁₋₄アルキルアミノ—C₂₋₄アルカノイルアミノおよびジ—[C₁₋₄アルキル]アミノ—C₂₋₄アルカノイルアミノから成る群から選択され、そして前記ベンズアミドまたはベンゼンスルホンアミド置換基またはR¹置換基上の任意のアニリノ、フェノキシまたはフェニル基は必要に応じて1または2つのハロゲン、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルコキシ置換基を有することができるか、または

R¹およびR²、R¹およびR³、またはR²およびR³は一緒になって置換されていてもよいメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ基を形成し、

各R⁴は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルアミノ、ジ—[C₁₋₄アルキル]アミノ、C₁₋₄アルキルチオ、C₁₋₄アルキルスルフィニル、C₁₋₄アルキルスルホニル、C₁₋₄アルキルカルボニル、C₁₋₄アルキルカルバモイル、ジ—[C₁₋₄アルキル]カルバモイル、カルバモイル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、シアノ、ニトロおよびトリフルオロメチルから成る群から独立して選択され、そしてnは1、2または3であり、

R⁵は水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、C₁₋₄アルキルまたはC₁₋₄アルコキシから成る群から選択され、

R⁶は基ZR⁷であり、ここでZはR⁷と(CH₂)_p基を介して結合し、ここで

pは0、1または2であり、そしてZは基V(CH₂)、V(CF₂)、(CH₂)₂V、(CF₂)₂VまたはVを表し、ここでVは0、1または2個の炭素原子を含有するヒドロカルビル基、カルボニル、CH(OH)、スルホンアミド、アミド、O、S(O)_mまたはNR^bであり、ここでR^bは水素であるか、またはR^bはC₁₋₄アルキルであり、そして

R⁷は置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキルであるか、または置換されていてもよい5、6、7、8、9または10員の炭素環式または複素環式部分であるか、または

R⁶は基ZR⁷であり、ここでZはNR^bであり、そしてNR^bおよびR⁷は一緒になって置換されていてもよい5、6、7、8、9または10員の複素環式部分

を形成する)。

26. 悪性腫瘍治療用薬剤の製造における請求項25に記載の式(I)の化合物の使用。

27. アテローム性動脈硬化症、再狭窄または血栓症の治療用薬剤の製造における請求項25に記載の式(I)の化合物の使用。

28. 有効量の請求項25に記載の式(I)の化合物、またはその薬学上許容される塩をヒトまたは動物の患者に投与することを含んでなる、異常なチロシンキナーゼ活性により媒介される疾患に罹ったヒトまたは動物体の治療方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/GB 95/02202		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D239/94 C07D239/88 C07D239/95 C07D215/44 C07D409/12 A61K31/505		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indications, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO, A, 95 15758 (RHONE-POULENC) 15 June 1995 see claims ---	1, 20-27
X	US, A, 2 474 823 (J. BURCKHALTER ET AL.) 5 July 1949 see column 1 - column 11; example 8 ---	1, 20-27
X	EP, A, 0 326 329 (LILLY) 2 August 1989 see page 1 - page 20; claims ---	1, 22
X	EP, A, 0 326 328 (LILLY) 2 August 1989 see claims ---	1, 22
X	EP, A, 0 326 330 (LILLY) 2 August 1989 see claims ---	1, 22
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 January 1996		Date of mailing of the international search report 19. 01. 96
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 818 Patendean 1 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tr. 31 651 epo rd, Fax (+31-70) 340-2016		Authorized officer Francois, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor: Application No

PCT/GB 95/02202

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Quotation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,86 06718 (AUSTRALIAN NAT. UNIVERSITY.) 20 November 1986 see the whole document	1,20-27
X	WO,A,93 03030 (PFIZER) 18 February 1993 see claims; examples 13-59	1,20-27
A	EP,A,0 191 603 (FUJISAWA) 20 August 1986 see claims	1,20-27
A	EP,A,0 370 704 (UBE INDUSTR.) 30 May 1990 see page 7 - page 20; claims; examples 4,13-19	1,20-27
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 72, no. 11, 1970, Columbus, Ohio, US; abstract no. 55356n, R. COLLINS ET AL. 'CHEMOTHERAPY OF FASCIOLIASIS.1' page 422 ; see abstract & J. SCI. FOOD AGR., vol.20, no.11, 1969, ENGL. pages 690 - 695	1,20
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 92, no. 15, 1980, Columbus, Ohio, US; abstract no. 128687v, V.MISRA ET AL. 'SYNTH. OF NEW SUBSTITUTED QUINOLINES' page 678 ; see abstract & INDIAN J. CHEM. SECT.B, vol.18, no.3, 1979, INDIA pages 262 - 264	1
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 95, no. 1, 1981, Columbus, Ohio, US; abstract no. 7199s, AGRAWAL,V. ET AL. 'STUDIES IN POTENTIAL FILARICIDES.PART XI' page 682-683 ; see abstract & INDIAN J. OF CHEM. SECT B, vol.19, no.12, INDIA pages 1084 - 1087	1,20

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB 95/02202

C.(Conclusion) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 28, 1986, Columbus, Ohio, US; abstract no. 42720b, ABUZAR, S. ET AL. 'SYNTHESIS OF 2,5(6)-DISUBSTITUTED BENZIMIDAZOLES' page 731 ; see abstract & INDIAN J. CHEM. SECT. B, vol. 24, no. 8, 1985, INDIA pages 848 - 852 ---	1,20
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 105, no. 1, 1986, Columbus, Ohio, US; abstract no. 72286g, BETHEGNIES, G. ET AL. '7-CHLOROPHENYLTHIO-4- -PHENYLAMINOQUINOLINES.' page 37 ; see abstract & FARMACO ED. SCI., vol. 41, no. 6, 1986, LILLE pages 471 - 477 ---	1,20
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 27, 1988, Columbus, Ohio, US; abstract no. 186530z, V. AGRAWAL ET AL. 'ANTIPARASITIC AGENTS. PART VI.' page 685 ; see abstract & INDIAN J. CHEM. SECT. B, vol. 26, no. 6, 1987, INDIA pages 550 - 555 ---	1,20
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 118, no. 21, 1993, Columbus, Ohio, US; abstract no. 212849p, MOYER, M. ET AL. 'THE SYNTHESIS AND IDENTIFIC. OF 4,6-DIAMINO-QUINOLINEDERIV. AS POTENT IMMUNOSTIMULANTS.' page 894 ; see abstract & BIOORG. MED. CHEM. LETT., vol. 2, no. 12, 1992, USA pages 1589 - 1594 -----	1,20-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Id. national application No.

PCT/GB95/02202

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 19 is directed to a method of treatment of the human body,
the search has been carried out and based on the attributed effects of the
compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such
an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all
searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment
of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report
covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is
restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP 95/02202

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9515758	15-06-95	US-A- 5480883 AU-B- 1305095	02-01-96 27-06-95
US-A-2474823	05-07-49	NONE	
EP-A-0326329	02-08-89	AU-B- 632994 AU-B- 2874789 EG-A- 19187 JP-A- 1226877 PT-B- 89506 US-A- 5411963	21-01-93 03-08-89 30-10-94 11-09-89 29-04-94 02-05-95
EP-A-0326328	02-08-89	AU-B- 2874889 JP-A- 1246264 US-A- 5296484	03-08-89 02-10-89 22-03-94
EP-A-0326330	02-08-89	AU-B- 2872889 EG-A- 18859 FI-B- 94523 HU-B- 208611 JP-A- 1246263 US-A- 5145843 US-A- 5240940	03-08-89 29-09-94 15-06-95 28-12-93 02-10-89 08-09-92 31-08-93
WO-A-8606718	20-11-86	AU-B- 5954886 EP-A- 0222839 JP-T- 63500173	04-12-86 27-05-87 21-01-88
WO-A-9303030	18-02-93	CA-A- 2114727 EP-A- 0597003 FI-A- 940469 JP-T- 6504294	18-02-93 18-05-94 01-02-94 19-05-94
EP-A-0191603	20-08-86	AU-B- 5270786 JP-A- 61183283 SU-A- 1450740 US-A- 4735952	14-08-86 15-08-86 07-01-89 05-04-88
EP-A-0370704	30-05-90	DE-D- 68920963 DE-T- 68920963	16-03-95 28-09-95

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/JP 95/02202

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0370704		ES-T- 2066864	16-03-95
		US-A- 5141941	25-08-92
		JP-A- 3163066	15-07-91
		JP-B- 7091277	04-10-95
		JP-A- 3007267	14-01-91
		JP-B- 7051565	05-06-95
<hr/>			

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
C 0 7 D 239/88		C 0 7 D 239/88	
239/93		239/93	
401/10	2 3 9	401/10	2 3 9
405/12	2 3 9	405/12	2 3 9
409/12	2 3 9	409/12	2 3 9
413/06	2 3 9	413/06	2 3 9
417/12	2 3 9	417/12	2 3 9

(31)優先権主張番号 9510757.9

(32)優先日 1995年5月26日

(33)優先権主張国 イギリス(GB)

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, MW, SD, SZ, UG), AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, C H, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, M K, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN

(72)発明者 バラクラフ, ボール
イギリス国ケント、ベクナム、ラングレ
ー、コート(番地なし)

(72)発明者 フランツマン, カール ウイトルド
イギリス国ケント、ベクナム、ラングレ
ー、コート(番地なし)

(72)発明者 マッキューン, スティーブン カール
イギリス国ケント、ベクナム、ラングレ
ー、コート(番地なし)

(72)発明者 ページ, マーチン ジョン
イギリス国ケント、ベクナム、ラングレ
ー、コート(番地なし)